

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**MARIANA CRISTINA DE ASSIS RAMOS**

**OS EFEITOS DE ANTITROMBÓTICOS EM EVENTOS TROMBÓTICOS OCACIONADOS  
PELA COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Governador Valadares – Minas Gerais**

**2022**

**MARIANA CRISTINA DE ASSIS RAMOS**

**OS EFEITOS DE ANTITROMBÓTICOS EM EVENTOS TROMBÓTICOS OCACIONADOS  
PELA COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado no formato de artigo ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientador: Prof Dr. Fernando de Sá Silva

**Governador Valadares – Minas Gerais**

**2022**

**Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração  
automática da Biblioteca Universitária da UFJF,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

RAMOS, Mariana Cristina de Assis Ramos.

OS EFEITOS DE ANTITROMBÓTICOS EM EVENTOS TROMBÓTICOS  
OCACIONADOS PELA COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA. /Mariana Cristina de  
Assis Ramos, RAMOS. – 2022  
33p.

Orientador: Prof Dr. Fernando de Sá Silva de SA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora,  
Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2022.

1. SARS-CoV-2. 2. COVID-19. 3. terapia antitrombótica. 4. terapia antiplaquetária I. DE SÁ  
SILVA, Fernando de Sá Silva, orient. II título.

MARIANA CRISTINA DE ASSIS RAMOS

**OS EFEITOS DE ANTITROMBÓTICOS EM EVENTOS TROMBÓTICOS OCASIONADOS  
PELA COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado no formato de artigo ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientador: Prof Dr. Fernando de Sá Silva

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA



---

Prof. Dr. Fernando de Sá Silva - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora - *Campus Governador Valadares*



---

Prof. Dr. Michel Rodrigues Moreira

Universidade Federal de Juiz de Fora - *Campus Governador Valadares*



---

Profa. Dra. Sandra Bertelli Ribeiro de Castro

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, em primeiro lugar, por ter me dado força, determinação, capacidade e sabedoria para conseguir atingir meus objetivos tanto na graduação, quanto na escrita deste trabalho. Neste último ano, passei por dias bem difíceis, que me exigiram paciência, capacidade de controle muito grande e confiar que tudo iria dar certo no final das contas.

Agradeço também à minha família, em especial, minha mãe e minha avó, por sempre terem me apoiado de alguma forma, nos momentos difíceis e compreenderam minha ausência enquanto eu me dedicava a este trabalho. Sempre se preocupando se eu havia comido, se eu estava dormindo bem e se tudo estava correndo da melhor forma.

Aos meus professores, pela enorme paciência, dedicação e ensinamentos que tiveram comigo, tanto o meu orientador Fernando, quanto aos membros da banca, os professores Sandra e Michel.

Aos meus amigos, que sempre permaneceram ao meu lado, dividindo as angústias, as conquistas, as risadas e compartilhando bons momentos para deixar tudo mais leve.

À Universidade Federal de Juiz de Fora- campus GV, por ter me dado a oportunidade de usufruir de um ensino em excelência e por me proporcionar ao longo do curso muitas oportunidades e aprendizados.

E a todos que de alguma forma, contribuíram para eu chegar até aqui

## RESUMO

Resumo: Há uma associação entre COVID-19 e um risco aumentado de eventos trombóticos. Entretanto, a incidência de tais eventos altera, em parte, devido à gravidade da doença. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos de agentes antitrombóticos nos eventos trombóticos ocasionados pela COVID-19. Esta é uma revisão sistemática, com avaliação qualitativa descritiva, realizada entre 28/05/2021 a 21/06/2021. Foram buscados artigos científicos, de 2019 à 2020, nos bancos *SciVerse Scopus*, *Web of Science*, *PubMed* e *SCIELO*. Como resultado dessa revisão, foi possível observar que os medicamentos mais utilizados na profilaxia, e terapêuticas de eventos trombóticos, em pacientes com COVID-19 foram heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada, fondaparinux, anticoagulantes orais, antiplaquetários, argatroban, aspirina, rosuvastatina, antagonistas da vitamina K, alteplase e outros anticoagulantes orais não especificados, utilizados em monoterapia ou associada. Os esquemas terapêuticos propostos são uma variação de dosagem dos medicamentos utilizados. Alguns artigos adotaram a dose terapêutica (tAC) e profilática (pAC), um artigo adotou a dose tAC, pAC e dose intermediária (iAC), artigos que utilizaram dose pAC e dose subterapêutica (subtAC), além disso um artigo usou pAC, subtAC, dose terapêutica de antiplaquetário (tAP) e dose profilática de antiplaquetário (pAP). Os medicamentos utilizados, com exceção da aspirina, apresentaram algum tipo de resposta benéfica na recuperação do paciente com COVID-19. O melhor tratamento utilizado foi a dosagem terapêutica com enoxaparina, argatroban, fondaparinux e anticoagulantes orais. De acordo com os artigos apresentados nesta revisão observam-se resultados promissores do uso de antitrombóticos na COVID-19, porém mais estudos são necessários.

**Palavras chave:** SARS-CoV-2; COVID-19; terapia antitrombótica; terapia antiplaquetária

## ABSTRACT

Abstract: There is an association between COVID-19 and an increased risk of thrombotic events. However, the incidence of such events, changes, in part, due to the severity of the disease. The aim of this paper was to evaluate the effects of antithrombotic agents on thrombotic events caused by COVID-19. This is a systematic review, with descriptive qualitative evaluation, carried out between 05/28/2021 and 06/21/2021. Scientific articles were searched, from 2019 to 2020, in SciVerse Scopus, Web of Science, PubMed and SCIELO databases. As a result of this review, it was possible to observe that the most commonly used drugs for prophylaxis, and therapeutic of thrombotic events, in patients with COVID-19 were low molecular weight heparin, unfractionated heparin, fondaparinux, oral anticoagulants, antiplatelet agents, argatroban, aspirin, rosuvastatin, vitamin K antagonists, alteplase and other unspecified oral anticoagulants, used in monotherapy or associated. The proposed therapeutic regimens are a dosage variation of the drugs used. Some articles adopted therapeutic dose (tAC) and prophylactic dose (pAC), one article adopted tAC, pAC and intermediate dose (iAC), articles that used pAC dose and subtherapeutic dose (subtAC), in addition, one article used pAC, subtAC, therapeutic dose of antiplatelet (tAP) and prophylactic dose of antiplatelet (pAP). The drugs used, with the exception of aspirin, showed some kind of beneficial response in the recovery of the patient with COVID-19. The best treatment used was therapeutic dosing with enoxaparin, argatroban, fondaparinux and oral anticoagulants. According to the articles presented in this review, promising results of the use of antithrombotic agents in COVID-19 are observed, but more studies are needed.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; antithrombotic therapy; antiplatelet therapy

## RESUMEN

Resumen: Existe una asociación entre COVID-19 y un mayor riesgo de eventos trombóticos. Sin embargo, la incidencia de tales eventos cambia, en parte, debido a la gravedad de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos de los agentes antitrombóticos en los eventos trombóticos causados por COVID-19. Se trata de una revisión sistemática, con evaluación cualitativa descriptiva, realizada entre el 28/05/2021 y el 21/06/2021. Se buscaron artículos científicos, de 2019 a 2020, en las bases de datos SciVerse Scopus, Web of Science, PubMed y SCIELO. Como resultado de esta revisión se pudo observar que los fármacos más utilizados para profilaxis y terapéutica de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 fueron heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, fondaparinux, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, argatroban, aspirina, rosuvastatina, antagonistas de la vitamina K, alteplasa y otros anticoagulantes orales no especificados, utilizados en monoterapia o asociados. Los regímenes terapéuticos propuestos son una variación de dosis de los fármacos utilizados. Algunos artículos adoptaron dosis terapéutica (tAC) y dosis profiláctica (pAC), un artículo adoptó tAC, pAC y dosis intermedia (iAC), artículos que utilizaron pAC dosis y dosis subterapéutica (subtAC), además un artículo utilizó pAC, subtAC, dosis terapéutica dosis de antiplaquetario (tAP) y dosis profiláctica de antiplaquetario (pAP). Los fármacos utilizados, a excepción de la aspirina, mostraron algún tipo de respuesta beneficiosa en la recuperación del paciente con COVID-19. El mejor tratamiento utilizado fue la dosificación terapéutica con enoxaparina, argatroban, fondaparinux y anticoagulantes orales. De acuerdo con los artículos presentados en esta revisión, se observan resultados prometedores del uso de agentes antitrombóticos en COVID-19, pero se necesitan más estudios.

**Palabras clave:**SARS-CoV-2; COVID-19; terapia antitrombótica; terapia antiplaquetaria

## SUMÁRIO

<b>Introdução.....</b>	<b>13</b>
<b>Metodologia.....</b>	<b>16</b>
<b>Resultados e discussão.....</b>	<b>17</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>24</b>
<b>Referências.....</b>	<b>24</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 1.....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 2 .....</b>	<b>34</b>
<b>Guia dos autores.....</b>	<b>40</b>

**OS EFEITOS DE ANTITROMBÓTICOS EM EVENTOS TROMBÓTICOS OCACIONADOS  
PELA COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**ANTITHROMBOTIC AGENTS EFFECTS IN THROMBOTIC EVENTS CAUSED BY COVID-19:  
A SYSTEMATIC REVIEW**

**EFFECTOS DE LOS AGENTES ANTITROMBÓTICOS EN LOS EVENTOS TROMBÓTICOS  
PROVOCADOS POR COVID-19: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Mariana Cristina de Assis Ramos

ORCID: 0000-0001-8830-6570

Universidade Federal de Juiz de Fora

marianaramos.ufjf@gmail.com

Fernando de Sá Silva

ORCID: 0000-0003-0821-5535

Universidade Federal de Juiz de Fora

fernando.silva@ufjf.br

**Resumo:** Há uma associação entre COVID-19 e um risco aumentado de eventos trombóticos. Entretanto, a incidência de tais eventos altera, em parte, devido à gravidade da doença. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos de agentes antitrombóticos nos eventos trombóticos ocasionados pela COVID-19. Esta é uma revisão sistemática, com avaliação qualitativa descritiva, realizada entre 28/05/2021 a 21/06/2021. Foram buscados artigos científicos, de 2019 à 2020, nos bancos *SciVerse Scopus*, *Web of Science*, *PubMed* e *SCIELO*. Como resultado dessa revisão, foi possível observar que os medicamentos mais utilizados na profilaxia, e terapêuticas de eventos trombóticos, em pacientes com COVID-19 foram heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada, fondaparinux, anticoagulantes orais, antiplaquetários, argatroban, aspirina, rosuvastatina, antagonistas da vitamina K, alteplase e outros anticoagulantes orais não especificados, utilizados em monoterapia ou associada. Os esquemas terapêuticos propostos são uma variação de dosagem dos medicamentos utilizados. Alguns artigos adotaram a dose terapêutica (tAC) e profilática (pAC), um artigo adotou a dose tAC, pAC e dose intermediária (iAC), artigos que utilizaram dose pAC e dose subterapêutica (subtAC), além disso um artigo usou pAC, subtAC, dose terapêutica de

antiplaquetário (tAP) e dose profilática de antiplaquetário (pAP). Os medicamentos utilizados, com exceção da aspirina, apresentaram algum tipo de resposta benéfica na recuperação do paciente com COVID-19. O melhor tratamento utilizado foi a dosagem terapêutica com enoxaparina, argatroban, fondaparinux e anticoagulantes orais. De acordo com os artigos apresentados nesta revisão observam-se resultados promissores do uso de antitrombóticos na COVID-19, porém mais estudos são necessários.

**Palavras chave:** SARS-CoV-2; COVID-19; terapia antitrombótica; terapia antiplaquetária

**Abstract:** There is an association between COVID-19 and an increased risk of thrombotic events. However, the incidence of such events, changes, in part, due to the severity of the disease. The aim of this paper was to evaluate the effects of antithrombotic agents on thrombotic events caused by COVID-19. This is a systematic review, with descriptive qualitative evaluation, carried out between 05/28/2021 and 06/21/2021. Scientific articles were searched, from 2019 to 2020, in SciVerse Scopus, Web of Science, PubMed and SCIELO databases. As a result of this review, it was possible to observe that the most commonly used drugs for prophylaxis, and therapeutic of thrombotic events, in patients with COVID-19 were low molecular weight heparin, unfractionated heparin, fondaparinux, oral anticoagulants, antiplatelet agents, argatroban, aspirin, rosuvastatin, vitamin K antagonists, alteplase and other unspecified oral anticoagulants, used in monotherapy or associated. The proposed therapeutic regimens are a dosage variation of the drugs used. Some articles adopted therapeutic dose (tAC) and prophylactic dose (pAC), one article adopted tAC, pAC and intermediate dose (iAC), articles that used pAC dose and subtherapeutic dose (subtAC), in addition, one article used pAC, subtAC, therapeutic dose of antiplatelet (tAP) and prophylactic dose of antiplatelet (pAP). The drugs used, with the exception of aspirin, showed some kind of beneficial response in the recovery of the patient with COVID-19. The best treatment used was therapeutic dosing with enoxaparina, argatroban, fondaparinux and oral anticoagulants. According to the articles presented in this review, promising results of the use of antithrombotic agents in COVID-19 are observed, but more studies are needed.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; antithrombotic therapy; antiplatelet therapy

**Resumen:** Existe una asociación entre COVID-19 y un mayor riesgo de eventos tromboticos. Sin embargo, la incidencia de tales eventos cambia, en parte, debido a la gravedad de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos de los agentes antitrombóticos en los eventos tromboticos causados por COVID-19. Se trata de una revisión sistemática, con evaluación cualitativa descriptiva, realizada entre el 28/05/2021 y el 21/06/2021. Se buscaron artículos científicos, de 2019 a 2020, en las bases de datos

SciVerse Scopus, Web of Science, PubMed y SCIELO. Como resultado de esta revisión se pudo observar que los fármacos más utilizados para profilaxis y terapéutica de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 fueron heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, fondaparinux, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, argatroban, aspirina, rosuvastatina, antagonistas de la vitamina K, alteplasa y otros anticoagulantes orales no especificados, utilizados en monoterapia o asociados. Los regímenes terapéuticos propuestos son una variación de dosis de los fármacos utilizados. Algunos artículos adoptaron dosis terapéutica (tAC) y dosis profiláctica (pAC), un artículo adoptó tAC, pAC y dosis intermedia (iAC), artículos que utilizaron pAC dosis y dosis subterapéutica (subtAC), además un artículo utilizó pAC, subtAC, dosis terapéutica dosis de antiplaquetario (tAP) y dosis profiláctica de antiplaquetario (pAP). Los fármacos utilizados, a excepción de la aspirina, mostraron algún tipo de respuesta beneficiosa en la recuperación del paciente con COVID-19. El mejor tratamiento utilizado fue la dosificación terapéutica con enoxaparina, argatroban, fondaparinux y anticoagulantes orales. De acuerdo con los artículos presentados en esta revisión, se observan resultados prometedores del uso de agentes antitrombóticos en COVID-19, pero se necesitan más estudios.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; terapia antitrombótica; terapia antiplaquetaria

## 1. Introdução

O vírus SARS-COV-2, é o responsável por causar a síndrome respiratória aguda grave, composto por uma única molécula de RNA positivo (RNA+) contendo aproximadamente 30.000 nucleotídeos, é o agente etiológico da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) (Ceraolo & Giorgi, 2020). O SARS-COV-2 é pertencente à família *Coronaviridae*, o qual possui muita semelhança com o vírus causador do surto de SARS em 2003, denominado, SARS-COV (Benvenuto, 2020). Desde seu surgimento na cidade de Wuhan na China, em dezembro de 2019, a COVID-19 se propagou de forma rápida por todo o mundo, sendo considerada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020 (Opas, 2020).

A sua gravidade é muito variável, sendo que alguns pacientes contaminados são assintomáticos, ou possuem sintomas leves relacionados às vias respiratórias superiores; em outros casos, a doença pode progredir para uma pneumonia viral com síndrome de dificuldade respiratória aguda, disfunção de múltiplos órgãos e evoluir para óbito (Zhou, 2020) (P. Zhou, 2020).

Segundo Morales et al. (2020), os sintomas mais comuns apresentados na COVID-19 são tosse, febre e dispneia. No início da doença, dependendo do indivíduo, pode-se observar mialgia, astenia, tosse produtiva, cefaleia, tonteira hemoptise e sintomas gastrointestinais que podem ocorrer mesmo não havendo manifestações respiratórias (Huang et al., 2020).

Outros sintomas que podem ocorrer: em maior frequência são relatados, falta de apetite, diarreia, náuseas, vômitos e dores abdominais; e em menor frequência os casos de pacientes com anorexia, hematoquezia, dor epigástrica, distensão abdominal, tenesmo, melena, refluxo, disfagia e constipação (Brito et al., 2020). Além disso, estudos têm demonstrado que pacientes com problemas digestivos têm apresentado comprometimento hepático, notado principalmente pelo aumento da elevação da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), que são marcadores de lesão hepática em exame de rotina. A hipótese é que o vírus utiliza a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) como receptor para entrar na célula-alvo. Esta enzima pode ser localizada em grande quantidade nas células glandulares do epitélio digestivo sendo em maior quantidade no epitélio gástrico, duodenal e retal, explicando o tropismo por esta topografia (Pan, 2020).

Os sintomas decorrentes de complicações da COVID-19 são insuficiência respiratória, lesões cardíaca, hepática e renal, bem como arritmias, coagulopatias, choque e infecções secundárias (Gouveia & Campos, 2020). Podem apresentar também pneumonia bilateral, inflamação sistêmica, disfunção endotelial e ativação de coagulação (Longhitano et al., 2020). Alguns estudos mostraram uma incidência de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com COVID-19 (Pancani et al., 2021). Pereira et al. (2021), em uma revisão de literatura observaram alterações plaquetárias, tanto quadros de trombocitopenia (diminuição de plaquetas), quanto trombocitose (aumento de plaquetas).

Em relação à alteração na morfologia plaquetária, foram observadas alterações no esfregaço sanguíneo, onde encontraram presença de plaquetas gigantes, sendo em maior parte hiper Cromáticas e vacuolizadas, com presença de megacariócitos, e também grandes aglomerados de plaquetas. A agregação plaquetária também foi presenciada (Pereira et al., 2021).

A ativação da coagulação é considerada uma característica clínica distinta muito importante em pacientes acometidos pelas formas mais graves da doença (Spiezia et al., 2020). Foi constatada a presença de

altos índices de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com COVID-19 (Helms et al., 2020; Klok et al., 2020 & Middeldorp et al., 2020). A incidência relatada de eventos trombóticos varia dependendo da gravidade da doença e das estratégias de trombopprofilaxia (Pancani et al., 2021).

A coagulação é um evento hemodinâmico, em que há três componentes-chave: células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação. Quadros clínicos infecciosos agudos, apresentam superestímulo conhecido como *cytokine storm* (tempestade de citocina), com consumo dos fatores de coagulação, resultando em uma coagulação intravascular disseminada (CIVD), que em pacientes com COVID-19, está correlacionada com o aumento das taxas de mortalidade pela doença (Batschauer & Jovita, 2020).

Pacientes com COVID-19, frequentemente apresentam distúrbios da coagulação, em especial, os que desenvolvem a forma grave dessa doença. Por meio de um estudo retrospectivo multicêntrico feito nos primeiros dois meses da epidemia, 46,4% dos pacientes com infecção confirmada tiveram valores de dímero D ( $\geq 0,5$  mg/L), com resultados mais altos observados em casos mais graves (Middeldorp et al., 2020)

Ainda segundo a elevação dos níveis de dímero-D, outro estudo tem demonstrado seu aumento, juntamente com o tempo de protrombina (TP) prolongado e diminuição do fibrinogênio e plaquetas. Foi relatado em pacientes que não sobreviveram algumas alterações isquêmicas como equimoses dos dedos das mãos, dos pés e piora da função cardiovascular e renal (Li, Lu & Zhang, 2020).

Outros marcadores também foram medidos, como o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), fibrinogênio, antitrombina III (AT III) e produtos da degradação da fibrina (PDF). Foram registrados níveis significativamente mais altos de PDF, além de TTPA mais longo, no grupo dos não sobreviventes, quando se comparado com o grupo dos sobreviventes. Além disso, tanto fibrinogênio, quanto AT III possuíam níveis significativamente menores. Tais achados são sugestivos para a ativação da coagulação, geração desregulada de trombina e fibrinólise. A CIVD, foi relatada na maioria das mortes em pacientes com COVID-19. Indivíduos que desenvolvem infecção por vírus, podem passar por um quadro de sepse associada a disfunção orgânica. (Tang, Li, Wang & Sun, 2020). Devido a pandemia, houve um aumento no número de internações na UTI e a utilização de equipamentos invasivos em pacientes com COVID-19 grave tornou-se cada vez mais frequente em pacientes graves com COVID-19. De acordo com Barros, Maia e Monteiro (2016), a ventilação mecânica, é um grande fator de risco para o surgimento da sepse, atingindo em torno de 71% dos casos apresentados. A CIVD resulta da ativação de monócitos e células endoteliais até o momento de liberação de citocinas após a lesão, expressando fator tecidual e secreção de fator de Von Willebrand. Sendo assim, haverá uma estimulação da fibrinólise, devido a ativação de plaquetas pela trombina livre circulante, que não foi controlada por anticoagulantes naturais (Tang, Li, Wang & Sun, 2020).

Quanto à terapia anticoagulante, o uso de HBPM (Heparina de Baixo Peso Molecular) é necessariamente considerado em todos os casos de COVID-19, mesmo quando se trata de casos não críticos, embora existam contra indicações devido à possibilidade de sangramentos associados a baixa quantidade de plaquetas. Propriedades anti-inflamatórias de heparina têm sido descrita como benéfica nas infecções pelo SARS-CoV-2, em que as citocinas pró-inflamatórias estão extremamente elevadas, levando a uma melhora com bom prognóstico e diminuição da mortalidade (Batschauer & Jovita, 2020; Tang, N & Thachil, 2020)

A administração da HBPM, de enoxaparina é na dose regular, subcutânea (SC), de 30 mg 2x/dia ou 40 mg/dia. Em pacientes obesos, com índice de massa corporal (IMC)  $>30$  kg/m<sup>2</sup> é de 60mg, SC, 2x/dia. Caso o paciente tenha insuficiência renal, (Clearance de creatinina  $<30$  mL/min), deve-se administrar HNF 5000 UI,

SC 3x/dia. Se o paciente tem histórico de Trombocitopenia induzida por Heparina (TIH), considera-se fondaparinux 2,5 a 5 mg, SC 1x/dia. Se a contagem de plaquetas for < 30.000 ou possuir alguma contraindicação para uso, deve-se realizar a compressão pneumática intermitente. Se o paciente estiver em estado crítico, quando há um risco maior de um possível sangramento, a Heparina Não Fracionada (HNF) pode ser utilizada (Rossi, 2020).

Quanto aos antiplaquetários, para equilibrar o risco de hemorragia associada à dupla antiagregação plaquetária e ao aumento de risco de hemorragia, estudos recentes indicam como suporte a aspirina e o ticagrelor, como uma estratégia razoável após a intervenção coronariana percutânea (Driggin et al., 2020; Itkonen et al., 2018; Marsousi et al., 2019).

Em pacientes críticos, caso haja sinais sugestivos de tromboembolismo pulmonar maciço, piora repentina dos parâmetros hemodinâmicos ou do padrão ventilatório, é importante a avaliação do ecocardiograma e caso exista sobrecarga do ventrículo direito, considera-se a fibrinólise sistêmica ou Trombectomia Mecânica (TM) (Rossi, 2020). A *American Heart Association* E a *European Society of Cardiology* recomendam o uso de trombólise como o tratamento de primeira escolha em pacientes com COVID-19 que sofreram Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma (Soeiro et al., 2020). Ainda não há no momento nenhuma contra-indicação em relação ao tratamento com trombolíticos nesse contexto, sendo a sua administração pautada de acordo com as contra-indicações usuais, atuando de forma individual em situações quando há instabilidade elétrica ou hemodinâmica, CIVD, plaquetopenia, sangramentos e intervenções renal e hepática (Zeng, Huang & Pan, 2020).

Devido a COVID-19 ser uma doença infecciosa grave e recente, são necessários muitos estudos a fim de nos trazer dados confiáveis, para realizar condutas terapêuticas mais adequadas, uma vez que ainda não existe até o momento, um tratamento específico. Ao que tudo indica, o Tromboembolismo Venoso (TEV) representa uma complicação muito frequente e associada a casos mais graves de COVID-19. O uso de HBPM em doses profiláticas e terapêuticas após a alta hospitalar vêm demonstrando melhora clínica e baixo risco de complicações hemorrágicas. Dito isto, existe um grande risco de pacientes virem a desenvolver TEV na COVID-19 e a administração da heparina e suas diversas opções de posologia, devem ser realizadas de forma agressiva nos pacientes que não apresentam risco elevado de sangramentos, com doses individuais, atendendo às especificidades do paciente, principalmente em pacientes com múltiplos fatores de risco como obesidade, diabetes e câncer (Rossi, 2020). A administração de doses terapêuticas não é comprovada por evidências em pacientes que não foram diagnosticados com tromboembolismo ou que não necessitam de oxigenação por membrana extracorpórea. A relação risco-benefício ainda precisa ser melhor analisada em estudos prospectivos, antes de decidir por uma abordagem mais agressiva de anticoagulação (Joly, Siguret & Veyradier, 2020). Dentro deste contexto, diversos estudos já confirmaram o quão benéfico é o uso de anticoagulante para reduzir o risco dessas complicações e contribuir positivamente para a sobrevida de pacientes (Aghajani et al., 2021).

Recentemente as estatinas, fármacos anticolesteromiantes, estão sendo utilizadas como uma alternativa no tratamento da COVID-19. Embora seu uso tradicional seja empregado no tratamento de redução do colesterol sérico, suas propriedades antiinflamatórias e antitrombóticas no tratamento da COVID-19 chamaram atenção. As estatinas parecem ter o potencial de diminuir tanto o impacto de uma lesão miocárdica quanto

eventos trombóticos correlacionados com as formas mais graves de COVID-19 (Bikdeli, Madhavan & Gupta et al., 2020)

De acordo com um Estudo longitudinal de coorte única, a dislipidemia pode atuar como proteção para embolia pulmonar (EP). Pacientes sem riscos cardiovasculares registrados nos prontuários possuíam risco nove vezes maior para EP quando se compara com pacientes com dislipidemia. A hipótese por detrás disso, seria que pacientes previamente tratados com estatinas, apresentaram um benefício potencial, devido a ação imunomoduladora ou prevenindo danos cardiovasculares (Gomez et al., 2021). A COVID-19, tem associação com uma intensa inflamação e um estado protrombótico que leva a um mal prognóstico, resultando em um aumento do PDF bem como Dímero-D, sendo possível haver eventos tromboembólicos na circulação venosa e arterial. Tais achados se relacionam com a grande associação entre eventos trombóticos e inflamatórios, uma vez que os fatores de coagulação e as plaquetas atuam diretamente na modulação da resposta imune do hospedeiro, acarretando em eventos pró-inflamatórios que independem de efeitos hemostáticos. Diante do exposto, é justificável e relevante a sistematização de evidências sobre o uso de anticoagulantes e antiplaquetários em eventos tromboembólicos ocasionados em pacientes com COVID-19. Dito isto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos de anticoagulantes e antiplaquetários nos eventos trombóticos ocasionados pela COVID-19.

## 2. Metodologia

Este trabalho consistiu em uma pesquisa de revisão sistemática referente ao tema “efeito de anticoagulantes e antiplaquetários nos eventos trombóticos da COVID-19, realizada entre 28/05/2021 a 21/06/2021, por meio da busca de artigos científicos originais e experimentais, publicados em inglês, de 2019 à 2020, no banco de dados *SciVerse Scopus*, *Web of Science*, *PubMed* e *Scientific Electronic Library Online*, utilizando como descritores: ("COVID-19" or "SARS-CoV-2" or "Coronavírus" or "Severe acute respiratory syndrome coronavírus 2" or "2019 New Coronavirus" or "2019 novel coronavirus" or "2019-nCoV" **AND** ("anti-coagulants" or "anti-coagulant" or "antithrombotic" or "antithrombotics" or "antithrombotic therapy" or "antithrombotic treatment" or "antithrombotics therapy" or "antithrombotics treatment" or "anti-coagulant treatment" or "anti-coagulant therapy" or "anti-coagulants treatment" or "anti-coagulants therapy" or "antiplatelet" or "antiplatelets" or "antiplatelet treatment" or "antiplatelets treatment" or "antiplatelet therapy" or "antiplatelets therapy"). A inclusão do artigo foi realizada em função dos critérios de elegibilidade estabelecidos previamente, artigos científicos originais e experimentais, publicação na língua inglesa, período de 28/05/2021 a 21/06/2021, considerando uma combinação de aspectos relevantes para responder ao objetivo principal da revisão, descritos a seguir.

Foram excluídas revisões sistemáticas, revisões narrativas, revisões integrativas, meta-análise, capítulos de livro, resumos de eventos, relatos de caso, editoriais, e artigos de opinião. Sequencialmente, os artigos obtidos foram selecionados para leitura do título e resumo: em que deveriam constar termos e assunto relacionados à efeito de anticoagulantes e antiplaquetários nos eventos trombóticos da COVID-19. Posteriormente, os artigos que atenderam os critérios de inclusão e exclusão, foram lidos na íntegra com extração dos dados. Esta revisão sistemática teve uma avaliação qualitativa descritiva. Para evitar tendenciosidades a seleção dos artigos e a extração dos dados foram realizadas por três revisores de forma

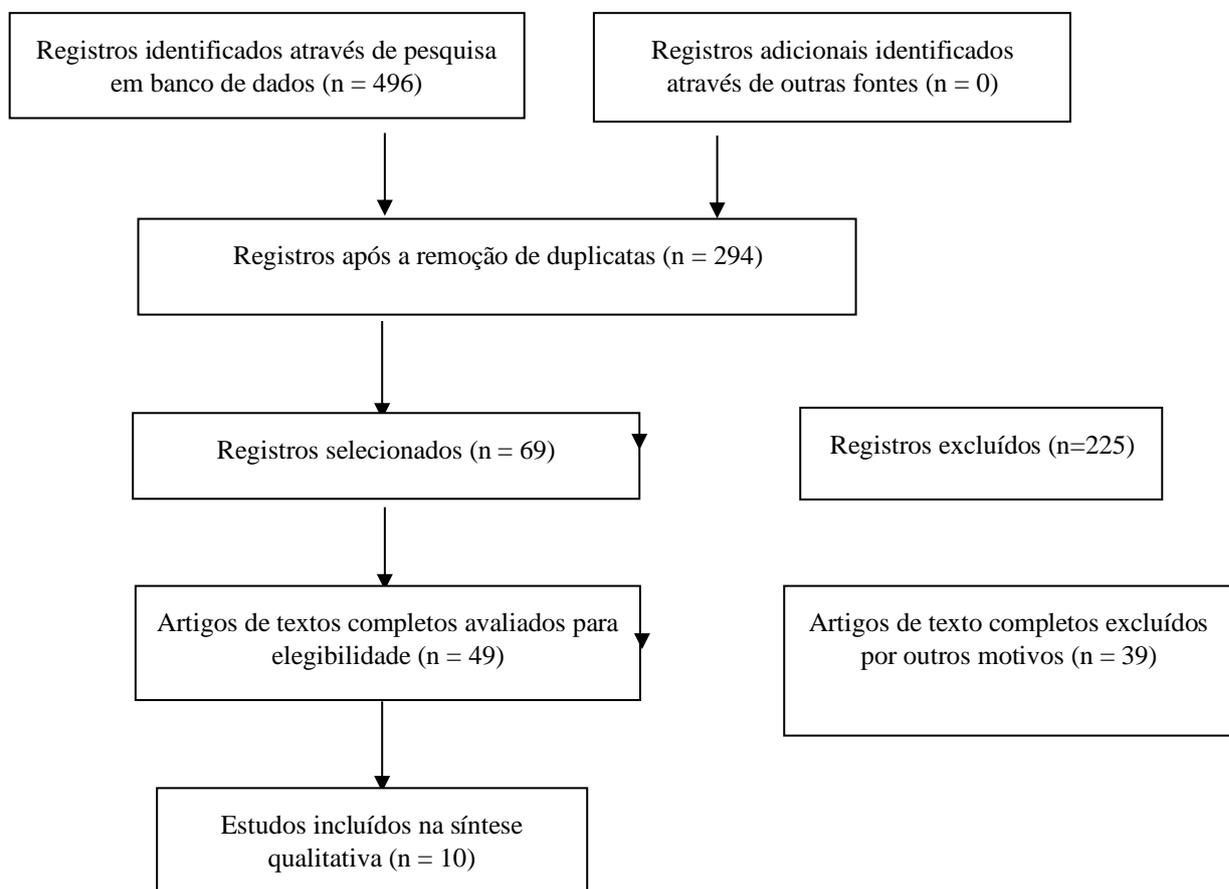
independente com posterior reunião de consenso para resolução das discrepâncias. A revisão sistemática seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA (Page, et al. 2021).

Tais recomendações são compostas de um checklist com 27 itens disponíveis neste artigo (dados suplementares) e um fluxograma (figura 1) contendo quatro etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão.

### 3. Resultados e discussão

No momento da realização desta revisão sistemática, com as buscas e seleção dos artigos feitas através de base de dados científicas, foram encontrados 496 artigos referentes ao tema proposto (Figura 1)

**Figura 1.** Processo de busca e seleção dos artigos, via bases de dados.



Porém, apenas 10 artigos científicos foram catalogados, por seguirem fielmente ao objetivo do trabalho. Os artigos restantes foram excluídos por não atenderem ao objetivo do trabalho e por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Os artigos revisados e que atenderam aos critérios de inclusão estão listados na Tabela 1.

Nos 10 artigos selecionados para esta revisão observou-se uma predominância de pacientes com faixas etárias superiores a 40 anos de idade, diagnosticados com COVID-19. As principais comorbidades

encontradas para esses pacientes foram: hipertensão, diabetes, obesidade, hiperlipidemia, Doenças pulmonares obstrutiva crônica (DPOC) e asma. De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021), pessoas idosas são mais propensas a desenvolverem complicações graves e/ou virem a óbito, em decorrência da COVID-19. Souza et al. (2021) realizaram um estudo referente aos óbitos por COVID-19 no Brasil, as comorbidades mais registradas foram, cardiopatia (40,1%), diabetes (28,4%), obesidade (10,3%), doenças neurológicas (5,0%), doenças renais (4,7%) e pneumopatias (4,5%). Segundo Singh et al. (2020), pacientes que possuem diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, DPOC e câncer foram associados a um risco aumentado em apresentar sintomas mais graves da COVID-19, sendo que pessoas com doenças cerebrovasculares, DPOC e câncer, possuem maior risco para mortalidade.

No presente trabalhos foi constatada que a maioria das internações era do sexo masculino com 7141 pacientes, enquanto o sexo feminino foram 6722 pacientes. O tempo de internação variou de 13 à 74 dias, com uma média de 44,3 dias.

O principal desfecho trombótico presente entre os 10 artigos analisados nesta revisão foram: TEV, relatado por 6 (66,6%) dos 10 estudos, sendo eles: Cardillo et al. (2021); Ionescu et al. (2021); Sahai et al. (2021); Giannis et al. (2021); Pesavento et al. (2020); Longhitano et al. (2020). O próximo desfecho mais relatado foi Trombose Venosa Profunda (TVP), por Friedrich et al. (2020); Frohlich et al. (2021); Giannis et al. (2021); Li et al. (2021) e Longhitano et al. (2020) (55,5%). A EP foi citada por 5 (55,5%) Friedrich et al. (2020); Frohlich et al. (2021); Giannis et al. (2021); Li et al. (2021) e Longhitano et al. (2020). Demais eventos, como Acidente Vascular Cerebral (AVC), IAM, miocardite, edema pulmonar, sangramento do trato gastrointestinal, Hemorragia intracraniana e ataque isquêmico transitório, também foram relatados (Tabela 2). Todos os eventos, são observados em pacientes que faziam uso de algum medicamento antiplaquetário e/ou antitrombótico durante a internação hospitalar, seja em profilaxia ou em terapia.

Os medicamentos mais utilizados foram HNF, HBPM (enoxaparina, fondaparinux), agentes antiplaquetários (aspirina), inibidores diretos da trombina (argatroban), anticoagulantes orais, como o Antagonista da Vitamina K (AVK), assim como outros anticoagulantes orais diretos (DOACs) não especificados no estudo, fibrinolíticos (alteplase) e Estatinas (rosuvastatina) (TABELA 2).

A heparina, segundo Wannmacher (2007), é dividida em HNF e HBPM. Tanto a HNF quanto HBPM, possuem indicações para doenças similares, mas as HBPM, é prescrita em um esquema de administração mais simples, apresenta uma relação dose-resposta mais segura, possui baixo Índice de Trombocitopenia (IT) e sangramentos, sendo mais utilizada que a HNF. A HBPM foi sintetizada com o objetivo de se obter uma substância mais fácil de ser administrada, sendo ela o resultado da despolimerização da HNF (Weitz, 1997). Devido a sua resposta anticoagulante previsível, ao ser administrada via subcutânea, não precisa de monitoramento laboratorial. Além disso, seu uso é permitido por uma ou duas vezes ao dia, não necessitando de acesso venoso e bomba de infusão (Litin, Heit & Mees, 1998)

Wannmacher (2007) afirma que as principais indicações de HBPM, é para o uso de profilaxia primária, tratamento e profilaxia secundária de trombose venosa profunda proximal em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, imobilização prolongada, doenças graves como câncer e tratamento de síndromes coronarianas agudas. A HNF tem pouca absorção via oral, sendo a infusão intravenosa (IV) ou subcutânea (SC), as suas vias de administração mais utilizadas (Nutescu, 2016). Sua utilização clínica é na prevenção e tratamento do TEV (Ministério da Saúde, 2021). O mecanismo anticoagulante das heparinas é por meio da sua

ligação com um inibidor da serino protease, no caso a ATIII, formando um complexo HNF-AT III. Essa ligação altera a conformação da molécula de antitrombina, inibindo fatores IIa (trombina) e Xa (Nugent, 2000), além de outros fatores de coagulação, como XIIa, XIa e IXa, sendo inibidas tanto enzimas de coagulação das vias extrínseca quanto intrínseca e comum (Albuquerque & Albuquerque, 2001). Ao exercer a atividade anticoagulante, a heparina promove alterações clínicas aumentando o TP, o TTPa e o tempo de trombina (TT) (Funk, 2012).

Além de HNF e HBPM, outros anticoagulantes foram utilizados nos artigos apresentados na presente revisão, como os anticoagulantes de ação direta, entretanto estes não foram especificamente mencionados. Segundo as diretrizes do *American College of Chest Physician (ACCP)*, existem duas formas de ligação dos DOACs para tratamento de trombose venosa profunda: os inibidores do fator Xa e IIa (trombina). Os inibidores diretos da trombina, não precisam de um cofator para se ligar à trombina, a ligação é direta, inibindo tanto a trombina solúvel quanto a trombina ligada à fibrina, como exemplo de medicamento dessa classe pode-se citar o dabigatran (Kam, Kaur & Thong, 2005). A inibição direta sobre a trombina traz maior previsibilidade aos efeitos anticoagulantes. Ainda esses anticoagulantes não possuem efeito antiplaquetário, não induzindo trombocitopenia como a heparina (Lee & Ansell, 2011). Já na forma de uso parenteral exclusivo, tem o argatroban, atuando na prevenção de AVC em Fibrilação Atrial (FA), síndromes coronarianas agudas, na prevenção e tratamento de TVP (Flato et al., 2011), como também na prevenção da TIH. Seus efeitos anticoagulantes se dão pela inibição de reações catalisadas ou induzidas por trombina, tais como, formação de fibrina, ativação dos fatores de coagulação V, VIII e XIII, proteína C e agregação plaquetária (Drug Bank, 2022). A TIH trata-se de uma síndrome imuno-hematológica, em que plaquetas serão ativadas e agregadas, mediante uso de heparina, vindo a gerar complicações trombóticas. A incidência de pacientes que desenvolve essa síndrome por mais de 5 dias é de 1 a 6%. Quando atinge 5%, a probabilidade de ser devido ao uso de HNF aumenta, quando se compara com HBPM, devido a sua cadeia polissacarídea maior e nível de sulfatação da heparina HNF (Pimenta et al., 2016). Quanto aos inibidores do fator Xa, estes ligam-se diretamente no sítio ativo do próprio fator Xa, inviabilizando sua atividade na coagulação (Eriksson, Quinlan & Weitz, 2009). Os inibidores do fator Xa indicados para o tratamento da TVP são: rivaroxabana, apixabana e edoxabana. (Brandão et al., 2018).

O fondaparinux é um anticoagulante pentassacarídeo sintético, que atua inibindo indiretamente o fator Xa, através da antitrombina plasmática. Tem administração dose única de 2,5mg, via SC (Andrade et al., 2012). O fondaparinux é o mais recente derivado sintético da heparina, sintetizado em 2004 (Smythe, Priziola, Dobesh, Wirth, Cuker & Wittkowsky, 2016).

Foi relatado em um dos estudos, o uso de AVK que são anticoagulantes atuantes na modulação da carboxilação de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Os fatores II, VII, IX e X necessitam da carboxilação para o seu efeito trombótico (atividade pró-coagulante). Os AVK possuem uma estreita faixa terapêutica, com grandes variações de resultados, podendo ter interações com outros medicamentos e certos tipos de alimentos. Sendo assim, seu acompanhamento laboratorial é extremamente rigoroso. A varfarina é a AVK mais utilizada, possui um intervalo de tempo maior para alcançar seu efeito anticoagulante máximo (Protocolo de Anticoagulação Ambulatorial, 2020).

A aspirina ou ácido acetilsalicílico (AAS) é um medicamento, que na forma de liberação rápida, possui ação antipirética, antiinflamatória, tratando dores, febre, gripe, resfriado, inflamação, enxaqueca, entre

outros. Já na forma de liberação prolongada, atua diminuindo a incidência de mortalidade, em decorrência de algum evento cardiovascular (coágulos sanguíneos, AVC e IAM, nessas doenças atuando como antiagregante plaquetário) (Drug Bank, 2022).

O clopidogrel também esteve presente em um estudo. Este medicamento trata-se de um agente antiplaquetário, assim como a aspirina, atuando na prevenção de coágulos sanguíneos, em doenças vasculares periféricas, nas doenças das artérias coronárias e cerebrovasculares. O clopidogrel é um antagonista oral irreversível do receptor P2Y<sub>12</sub>, sendo este o principal alvo dos inibidores orais, que impede a formação do trombo. Trata-se de uma pró-droga, cuja função antagonista ocorre após sua metabolização hepática, que proporcionará sua ligação com receptores P2Y<sub>12</sub>. Cerca de 85% dessa substância sofre hidrólise e apenas o restante será metabolizado (Falcão et al., 2013).

Nesta revisão, foram relatados 2 estudos que utilizaram a estatina. Um dos estudos não apresentou desfecho clínico. O outro estudo apresentou resultados promissores quanto ao uso da rosuvastatina. A estatina é um hipocolesteremiante, com a função de inibir a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), que atua na diminuição dos níveis de lipídeos, reduzindo o risco de doença cardiovascular, como IAM e AVC (Drug Bank, 2022). Com a inibição da HMG-CoA redutase, ela não se converte em mevalonato, impedindo a síntese do colesterol (Moghadasian, 1999). Embora utilizado no tratamento do colesterol, as estatinas têm sido utilizadas também na prevenção de eventos trombóticos em pacientes com COVID-19, em função da sua atuação na inflamação sistêmica, estabilizando placas de aterosclerose e impedindo que o vírus as desestabilize, causando síndrome coronariana aguda (Madjid et al., 2020).

Em relação aos esquemas terapêuticos propostos nos estudos utilizados na presente revisão (TABELA 2), foi observada uma variação de dosagem dos medicamentos utilizados. Alguns artigos adotaram a dose terapêutica (tAC) e profilática (pAC) de anticoagulantes (Ionescu et al. 2021), um artigo adotou a dose tAC, pAC e dose intermediária (iAC) de anticoagulantes (Longhitano et al. 2020), um artigo utilizou dose pAC e dose sub terapêutica (sub tAC) de anticoagulante, associados às doses profilática (pAP) e sub terapêutica (sub) tAP de antiplaquetário (Pesavento et al. 2020), e ainda é possível observar artigos que não declararam o tipo de dose utilizada Friedrich et al. (2020); Frohlich et al. (2021); Giannis et al. (2021); Li et al. (2021); Escalard et al. (2020). Um artigo comparou dosagens de enoxaparina e fondaparinux (Cardillo et al., 2021) e por último, foi comparada terapia com aspirina em associação com antiplaquetário e com outros tipos de AINEs.

Ionescu et al. (2021), um dos artigos analisados nesta revisão, fez um comparativo de diferentes doses de antitrombóticos em que houve uma diferença considerável quando se compara o efeito das duas opções terapêuticas: HNF, enoxaparina, argatroban em dose tAC e em dose pAC. Os resultados mostraram benefícios tanto na tAC quanto na pAC em comparação aos pacientes que não receberam tratamento antitrombótico. Entre os tratamentos, os resultados observados mostram um efeito benéfico maior em pacientes que receberam a tAC em relação pAC. Em torno de 90% dos pacientes utilizaram algum tipo de anticoagulante, sendo que  $\frac{2}{3}$  usaram doses profiláticas e  $\frac{1}{3}$  usaram doses terapêuticas. A trombocitopenia grave ocorreu em 34 (3,4%) no grupo tAC, 10 (2,8%) no grupo sem anticoagulante e 27 (1,3%) no grupo pAC ( $P < 0,001$ ). O estudo era composto de pacientes internados ambulatoriais e pacientes na UTI submetidos à ventilação mecânica. Em relação a probabilidade de sobrevivência em pacientes internados na UTI, observou-se uma taxa de 56,3% para tAC em comparação a 22,5% na dose pAC. No caso de pacientes ambulatoriais a porcentagem de sobrevivência

foi de 78,5% para tAC em relação a 65,7% para pAC. Quando se avaliou a mortalidade, a terapia na dosagem tAC apresentou uma diminuição de 86% no risco de morte, em comparação com a pAC que apresentou uma redução de 65% no risco de morte.

Tais evidências corroboram parcialmente com o resultado obtido em um estudo realizado por Attacc Investigators et al. (2021), que tinha como objetivo, avaliar se uma estratégia com anticoagulação usando HNF e HBPM em tAC promoveria melhorias em pacientes não críticos com COVID-19. Os resultados obtidos mostraram aumento da probabilidade de sobrevida, com alta hospitalar e redução do uso de suporte cardiovascular ou respiratório mediante uso de dose tAC em paciente não crítico com COVID-19. Ao contrário do observado por Attacc Investigators et al. (2021), um estudo feito por Remap-Cap Investigators et al. (2021), demonstrou que pacientes críticos com COVID-19, utilizando dosagem tAC com HBPM ou HNF, não apresentaram maior probabilidade de sobrevida, ou mesmo maior número de dias sem suporte cardiovascular ou respiratório, quando comparados com pacientes em tratamento com dose pAC. A taxa de sobrevida de pacientes utilizando tAC foi de 62,7%, ao passo que para pacientes recebendo pAC, foi de 64,5% (Remap-Cap Investigators et al, 2021). Entre os artigos selecionados nesta revisão pode-se observar os resultados obtidos por Pesavento et al. (2020), que analisaram o uso de anticoagulante com antiplaquetário em doses pAC, sub tAC, pAP e sub tAP. Foi observado uma incidência considerável de hemorragia em pacientes que utilizaram sub tAC, sendo estas doses maiores quando comparadas com a dose profilática. Dessa forma, o uso de heparina em doses mais altas, não foram capazes de reduzir o risco de complicações fatais e não fatais, frente ao risco hemorrágico. De acordo com Flumignan et al. (2020), dosagens altas de anticoagulantes não têm apresentado resultados relevantes na diferença de taxas de mortalidade e ainda aumentam o risco de sangramento, ao se comparar com anticoagulantes em doses mais baixas, em pacientes internados com COVID-19.

Em relação a profilaxia de eventos trombóticos, Rossi et al. (2020) afirmaram que não existe indicação quanto a profilaxia no TEV, por exemplo. Entretanto, essa profilaxia quando utilizado HBPM pode ser útil, sobretudo em pacientes com um alto risco para TEV, quando não existe risco aumentado de sangramento.

Longhitano et al. (2020), em um dos artigos analisados nesta revisão, avaliou o risco trombótico em pacientes com COVID-19 e comparou três opções de tratamento com anticoagulantes, como a enoxaparina, heparina e fondaparinux, em doses pAC e em doses mais altas, incluindo tAC e iAC. A análise mostrou que as doses iAC ou tAC não diminuiram a prevalência de eventos trombóticos. Foram relatados 6 casos de complicações hemorrágicas graves, sendo que 2 casos ocorreram na utilização da dose pAC e 4 casos distribuídos na tAC e iAC. Dessa forma, este estudo não mostrou benefícios com doses mais altas de terapia anticoagulante em relação a proteção contra eventos trombóticos. Inclusive, houve uma mortalidade 3 vezes maior (OR 3,38) entre usuários que receberam tais doses. Segundo a OMS, a orientação é utilizar heparinas em doses profiláticas diárias de baixo peso molecular ou HNF na forma subcutânea, duas vezes ao dia (OMS, 2020).

Cardillo et al. (2021), contribuíram para esta revisão, analisando 100 pacientes em terapia com enoxaparina e fondaparinux. Foi percebido neste estudo, que tanto fondaparinux quanto enoxaparina reduziram de forma semelhante os níveis de dímero-D, embora a Enoxaparina tenha se mostrado mais eficaz nesta redução. Ambas a drogas conseguiram atuar na redução de lactato desidrogenase (LDH) e IL-6. O fondaparinux foi mais efetivo na redução de proteína C reativa (PCR). Ambos os medicamentos não foram capazes de reduzir

os níveis de fibrinogênio. A COVID-19 é uma doença que pode causar vários danos: lesões pulmonares alveolares, falência respiratória aguda com alta prevalência de desenvolver doenças cardiovasculares e lesões cardíacas relacionadas ao vírus (Huang et al., 2020). O fato dessa doença poder gerar um processo inflamatório de extrema intensidade, com produção de citocinas inflamatórias, como a IL-6, contribui para o aumento do risco de eventos trombóticos (Ulhaq & Soraya, 2020).

A coagulopatia tem sua avaliação de acordo com alguns parâmetros, como índices de fibrinogênio, Dímero-D, fator VIII e prolongamento do TP, assim como o TTPa. Tais fatores quando alterados, têm associação com desfecho clínico desfavorável e prevalência de óbitos (Tang, Bai, Chen, Gong, Li & Sun, 2020). As evidências têm indicado associação da enoxaparina com a redução da mortalidade hospitalar, bem como no número de internações na UTI. Além disso, possuem efeitos mais significativos em idosos, pacientes mais graves e aqueles que possuem elevados níveis de IL-6 e dímero-D. Em um dos estudos analisados pelo Ministério da Saúde, foi mostrado que, em análises ajustadas por características populacionais e gravidade da COVID-19, a enoxaparina tem associação com redução de risco de desenvolver Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) grave e mortalidade (Ministério da Saúde, 2021). Dito isto, podemos entender o benefício do uso de heparinas em pacientes com COVID-19.

Nesta revisão foram relatados dois estudos, sendo que um deles, realizado por Frohlich et al. (2021), analisou o uso de DOACs associados a antiplaquetários e AVK. Segundo Frohlich et al. (2021), a associação com AVK foi capaz de reduzir eventos trombóticos, embora os autores citam que o uso de DOACs na COVID-19 não protege contra complicações tromboembólicas e hemorrágicas e que por isso, a substituição por anticoagulação parenteral é necessária.

O outro estudo, realizado por Friedrich et al. (2020), comparou doses profiláticas de anticoagulantes HNF, HBPM e o argatroban. Os resultados demonstraram que ocorreram picos na dosagem de marcadores da coagulação, o que, de acordo com os autores, pode indicar a necessidade de aumentar o tempo de trombopprofilaxia de nível profilático, para intermediário, em pacientes criticamente enfermos ou com fatores de risco protrombóticos adicionais, a fim de melhorar a eficácia da terapia.

Sahai et al. (2021), através de um estudo coorte, dividido em três grupos, um composto por pacientes que utilizaram aspirina, outro por pacientes que utilizaram outros AINES e um terceiro grupo constituído por pacientes que utilizaram ambos os tratamentos, em todos os grupos foram utilizados controles com pacientes que não receberam medicação. Pacientes expostos a AINES, não apresentaram alteração na mortalidade. Já a terapia com aspirina teve associação com eventos trombóticos (IAM, TEV e AVC). De acordo com o estudo, a aspirina não conseguiu realizar seu efeito protetor, visto que quantidade da dose, mecanismo de inibição plaquetária ineficiente ou algum fenótipo plaquetário alterado, possa ter contribuído para isso. A aspirina, por sua inibição da cicloxigenase 1, impede a formação do tromboxano A<sub>2</sub> e é considerada um excelente fármaco antiagregante plaquetário. O fato de pacientes, mesmo usando aspirina, apresentarem eventos cardiovasculares, foi o ponto inicial para pensar no conceito de resistência à aspirina nestes pacientes (Oliveira, Silva, Silva & Lima, 2010). A resistência à aspirina foi relatada por Gum, Marchant, Welsh, White and Topol (2003) em um estudo realizado com 326 pacientes. Em um estudo feito por Manne et al. (2020) onde se examinou a expressão do gene plaquetário e respostas fisiológicas dos pacientes, comparados com pacientes sem COVID-19, foram relatadas alterações muito expressivas na expressão do gene plaquetário, sendo notada uma reação intensa nesta expressão, em infecção por SARS-CoV-2. A fim de determinar se o

gene plaquetário obteve alteração em pacientes com SARS-CoV-2, foi realizado um RNA - seq isolado de plaquetas de pacientes da UTI e fora da UTI e 5 doadores saudáveis. Os pacientes da UTI e não UTI, tiveram a análise da expressão do RNA plaquetário, onde 3090 genes expressos foram identificados entre pacientes não UTI, em comparação com doadores saudáveis e 2.256 genes expressos em pacientes internados em UTI, em comparação com doadores saudáveis.

As plaquetas também exibiram mais agregação, adesão e disseminação, em decorrência do aumento e liberação do tromboxano A2. Estes resultados supõem novas evidências de que o gene plaquetário sofre alteração, com aumento das respostas funcionais na COVID-19, sugerindo contribuir para eventos trombóticos. É recomendado que pacientes que possuem dímero -D elevado, inflamação intensa, tendência a CIVD, disfunção renal, insuficiência respiratória e/ou disfunção de enzimas hepáticas, quando não há contraindicação de anticoagulante, deve-se realizar terapia antitrombótica com HBPM ou HNF, subcutânea e intravascular, respectivamente com profilaxia de pelo menos de 3 a 5 dias na fase de início dos sintomas. Li et al. (2021), avaliaram a ação dos anticoagulantes na diminuição do risco tromboembólico e constatou que eles além de diminuir o risco tromboembólico, diminuiram o risco de mortalidade, embora pacientes com FA tenham maior risco de tromboembolismo sistêmico, mesmo com o uso de anticoagulantes. A FA, é uma desordem da atividade elétrica atrial, com conseqüente perda da sístole atrial. Em exames de eletrocardiograma, possui um padrão característico e de fácil reconhecimento, embora seja desafiador o seu diagnóstico, já que muitos pacientes são assintomáticos ou apresentando sintomas que desaparecem rapidamente, inviabilizando o correto diagnóstico. É a arritmia mais comum na prática clínica, implicando em 3% da população adulta, sendo mais comum em faixas etárias avançadas (Cintra & Figueiredo, 2021). Nesse sentido, é indicado a verificação se pacientes com COVID-19 apresentam FA.

Giannis et al. (2021), analisaram a incidência de eventos tromboembólicos em pacientes que usam anticoagulantes e estatinas associados a antiplaquetários. Os resultados mostraram uma redução de eventos tromboembólicos. Outros estudos já relataram os efeitos positivos de que as estatinas podem realmente atuar na redução de TEV e na mortalidade, entretanto isto ainda não é estabelecido no caso de COVID-19. Glynn et al. (2009), realizaram um estudo de intervenção avaliando a rosuvastatina, selecionando 17.802 pacientes, em que receberam placebo ou 20 mg/dia de rosuvastatina. Analisou-se o impacto da rosuvastatina frente a eventos de EP ou TEV. Os pacientes que receberam estatina, conseguiram ter uma redução significativa quanto a ocorrência de TEV sintomático, com taxa de 43% (HR 0,57; IC 95%, 0,37 a 0,86; p = 0,007). Segundo Madjid, Naeini, Solomon and Vardeny (2020), mostraram que as estatinas atuam na inflamação sistêmica, estabilizam as placas de ateroma e evitam que o vírus desestabilize essas placas e cause uma síndrome coronariana aguda. É sabido que o SARS-CoV-2 ao entrar na célula hospedeira por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), causa regulação negativa desta enzima, vindo a comprometer sua função protetora em vários órgãos. O vírus da COVID-19 induz respostas pró-inflamatórias ativando a via do receptor Toll-liKe (TLR)- MYD88-NF-κB. De acordo com Khavidaki and Khalili (2020) receptores Toll-liKe são proteínas sensoras do sistema imune, capazes de distinguir entre “próprio” e “não próprio”. Como as estatinas possuem propriedades hipolipemiantes e imunomoduladoras, foi visto que em modelos experimentais, elas inibem MYD88 –via pró-inflamatória do NF-κB e promove a regulação positiva de ACE2, gerando benefício em pacientes com COVID-19. Contudo, a inibição na sinalização de receptores TLR e NF-κB pelas estatinas podem contribuir para uma exacerbação dos sinais imunológicos compensatórios, levando a um pior

prognóstico da doença, mesmo havendo uma melhora, por exemplo, na lesão pulmonar devido sua ação antiinflamatória (Khavidaki & Khalili, 2020).

O estudo de Escalard et al. (2020), citado nesta revisão, descreve a experiência inicial no tratamento de pacientes com COVID-19 apresentando AVC isquêmico agudo devido à oclusão de grandes vasos. Um total de 10 pacientes foram tratados com trombectomia mecânica e houve recanalização bem sucedida em 9 (90%) pacientes. Em 5(50%) pacientes, foi realizado o tratamento com o fibrinolítico alteplase. Embora 4 pacientes tenham sido tratados com anticoagulantes, não foi possível evitar o surgimento de um AVC isquêmico agudo com oclusão de grandes vasos. A maioria dos pacientes (70%), apresentaram sintomas respiratórios leves ou ausentes no momento do AVC. Isso sugere não ter nenhuma relação entre gravidade dos sintomas respiratórios com o risco de AVC isquêmico agudo com oclusão de grandes vasos. O número de óbitos no total foram em 6 (60%) pacientes.

#### **4. Conclusão**

Tendo em vista os resultados encontrados e analisados através desta revisão sistemática, foi constatado que o tratamento com anticoagulantes apresentou maiores benefícios, quando utilizados na dosagem (tAC) dos medicamentos enoxaparina, HNF, argatroban, fondaparinux e anticoagulantes orais. A associação de medicamentos também demonstrou-se benéfica, por exemplo enoxaparina associado ao fondaparinux, bem como DOACs em conjunto com AVK. É importante ressaltar que o uso de antiplaquetário não promoveu redução de eventos trombóticos. Entretanto, o uso de antiplaquetário e estatinas foi associado com a redução do TEV e mortalidade. Foi percebido nesta revisão, que quando os anticoagulantes são administrados em dosesagens (sub tAC), os resultados não se mostraram promissores, por exemplo na utilização de HNF, HBPM e fondaparinux, entretanto com divergências entre os estudos. Tratamentos com o fibrinolítico, alteplase também não apresentou resultado satisfatório. Em conclusão existem fortes indícios de que os anticoagulantes sejam benéficos na COVID-19, embora existam particularidades e contra-indicações em determinados pacientes que possuem pré-disposição a maiores sangramentos e que nesse caso, necessitem de outra opção terapêutica. Desta forma, ainda são necessários estudos mais robustos para ter a ciência do real efeito dos antitrombóticos, atuando na COVID-19, para definir a melhor terapia a ser adotada em pacientes diagnosticados com COVID-19.

#### **5. Referências**

Aghajani, M.H., Moradi, O., Amini, H., Tehrani, H.A., Pourheidar, E., Rabieri, M.M & Sistanizad, M. (2021). Decreased in-hospital mortality associated with aspirin administration in hospitalized patients due to severe COVID-19. *J Med Virol.* 93:5390–5395; doi: 10.1002/jmv.27053.

Albuquerque, D.C & Albuquerque, F.N. (2001). Utilização das heparinas nas síndromes isquêmicas agudas. *Revista Socerj Vol XIV*, 29-33. No 1. Artigo de revisão.

Andrade, P.B., Tebet, M.A., Nogueira, E.F., Andrade, M.V.A., Barbosa, R.A., Labrunie, A & Mattos, L.A. (2012). Fondaparinux em intervenção coronária percutânea no tratamento da síndrome coronária aguda. *Artigos Originais • Rev. Bras. Cardiol. Invasiva* 20 (2) • June 2012 • <https://doi.org/10.1590/S2179-83972012000200008>

Argatroban (2020). Drug Bank <https://go.drugbank.com/drugs/DB00278>

Aspirina (2020). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00945>

ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler, P. R., Goligher, E. C., Berger, J. S., Neal, M. D., McVerry, B. J., Nicolau, J. C., Gong, M. N., Carrier, M., Rosenson, R. S., Reynolds, H. R., Turgeon, A. F., Escobedo, J., Huang, D. T., Bradbury, C. A., Houston, B. L., Kornblith, L. Z., Kumar, A., ... Zarychanski, R. (2021). Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 385(9), 790–802.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>

Barros L.L. S., Maia, C.S.F., Monteiro, M.C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. Artigo Original • Cad. saúde colet. 24 (4) • Oct-Dec 2016 •

<https://doi.org/10.1590/1414-462X201600040091>

Batschauer, A.P.B & Jovita, H.W. (2020). Hemostasis and COVID-19: pathophysiology, laboratory tests and anticoagulant therapy. Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (Univali). Itajaí-SC, Brasil.

Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S & Ciccozzi, M. (2020). The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 92: 455-9.

Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Gupta, A., Jimenez, D., Burton, J.R., Nigoghossian, C.D, Chuich, T., Nouri, S.N., Dreyfus, I., Driggin, E., Sethi, S., Sehgal, K., Chatterjee, S., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L.V., Hu, Y., Bertolotti, L., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E.P., Gibson, C.M., Lippi, G., Falavaro, E.J., Fareed, J., Tafur, A.J., Francese, D.P., Batra, J., Falanga, A., Clerkin, K.J., Uriel, N., Kirtane, A., McLintock, C., Hunt, B.J., Spyropoulos, A.C., Barnes, G.D., Eikelboom, J.W., Weinberg, I., Schulman, S., Carrier, M., Piazza, G., Beckman, J.A., Leon, M.B., Stone, G.W., Rosenkranz, S., Goldhaber, S.Z., Parikh, S.A., Monreal, M., Krumholz, H.M., Konstantinides, S.V., Weitz, J.I., Lip, G.Y.H & Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. (2020). Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost* 120(07): 1004-1024. DOI: 10.1055/s-0040-1713152

Brandão, G.M.S., Cândido, R.C.F., Rollo, H.A., Sobreira, M.L & Junqueira, D.R. (2018). Direct oral anticoagulants for treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews. *J Vasc Bras*. 2018, October.-December.; 17(4):310-317.<https://doi.org/10.1590/1677-5449.005518>

Brito, A.P; Brito, M.V; Quintino, A. Mansour, I. Recio, C & Picanço, N.(2020). Gastrointestinal manifestations in patients infected with SARS-CoV-2: Systematic literature review. *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 14570-14583 2020 september./october. 2020 ISSN 2595-6825.

Cardillo, G., Viggiano, G.V., Russo, V., Mangiacapra, S., Cavalli, A., Castaldo, G., Agrusta, F., Snr, A.B., Snr, M.A., Iannuzz, M., Sacco, C., Lodigiani, C., Fontanella, A & Micco, P. Anti-thrombotic and Anti-Inflammatory Effects of Fondaparinux and Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: The FONDENOXAVID Study. *J Blood Med*. 2021 Feb 11;12:69-75. doi: 10.2147/JBM.S285214. eCollection 2021.

Centers for Disease Control and Prevention. Increased Risk of Hospitalization or Death Age Increases Risk for Severe Illness. [Internet] CDC; 2021 [citado 2021 jan 27]. Disponível em <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html>  
» <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html>

Ceraolo, C & Giorgi, F. (2020). Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol*

Cintra, F.D & Figueiredo, M. J. O. (2021) Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, Fatores de Risco e Bases Terapêuticas. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021; 116(1): 129-139.

Driggin, E., Madhavan, M.V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Zoccai, G.B., Brown, T.S., Nigoghossian, C.D., Zidar, D.A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J.A., Kirtane, A.J., Stone, G.W., Krumholz, H.M & Parikh, S.A. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19.

Eriksson, B.I., Quinlan, D.J & Weitz, J.I. (2009) Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(1):1-22. <http://dx.doi.org/10.2165/0003088-200948010-00001>. PMID:19071881.

Escalard, S., Maier, B., Redjem, H., Delvoe, F., Hébert, S., Smajda, S., Ciccio, G., Desilles, J.P., Mazighi, M., Blanc R & Piotin, M. Treatment of Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion With COVID-19: Experience From Paris. *Stroke.* 2020 Aug;51(8):2540-2543.doi:10.1161/STROKEAHA.120.030574. Eub 2020 May 29.

Estatinas (2020). Drug Bank <https://go.drugbank.com/drugs/DB01098>

Falcão, F.J.A., Carvalho, L.; Chan, M.; Alves, C.M.R.; Carvalho, A.C.C & Caixeta, A.M. (2013). P2Y12 platelet receptors: importance in percutaneous coronary intervention. *Artigo de Revisão • Arq. Bras. Cardiol.* 101(3) • September 2013 • <https://doi.org/10.5935/abc.20130162>

Flato et al., 2011. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. *Artigos de Revisão • Rev. bras. ter. intensiva* 23 (1) • Mar 2011 • <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000100012>

Flumignan, R.L., Tinôco, J.D.S., Pascoal, P.I., Areias, L.L., Cossi, M.S., Fernandes, M.I., Costa, I.K., Souza, L., Matar, C.F., Tendal, B., Trevisani, V.F., Athallah, A.N & Nucano, L.C (2020). Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD013739. DOI: 10.1002/14651858.CD013739. Acesso em 6 de julho de 2022

Friedrich, M.S., Studt, J.D., Braun, J., Spahn, D.R & Kaserer, A. Coronavirus-induced coagulopathy during the course of disease. *PLoS One.* 2020 Dec 17;15(12):e0243409. doi: 10.1371/journal.pone.0243409. eCollection 2020.

Frohlich, G.M., Jeschke, E., Eichler, U., Thiele, H., Alhariri, L., Reinthaler, M.,Kastrati, A., Leistner, D.M., Skurk, C., Landmesser, U & Gunster, C. Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2021 Jul;110(7):1041-1050.doi: 10.1007/s00392-020-01783x. Epub 2021 Jan 8.

Funk, D.M.A. (2012) Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:460-5. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.460. PMID: 23233620.

Giannis,D., Barish, M.A Goldin, M., Cohen, S.L., Kohn, N., Gianos, E., Chatterjee, S., Lesser, M., Coppa, K., Hirsch, J.S., McGinn, T & Spyropoulos, C.A. Incidence of Venous Thromboembolism and Mortality in Patients with Initial Presentation of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 May;51(4):897-901.doi: 10.1007/s11239-021-02413-7. Epub 2021 Mar 5.

Glynn, R.J., Danielson, E., Fonseca, F.A.H., Genest, J., Gotto, A.M., Kastelein, J.J.P., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A.J., MacFadyen, J.G., Nordestgaard, B.G., Shepherd, J., Willerson, J.T & Ridker, P.M. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism: the JUPITER trial. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1851-61.

Gomez, B.M., Ramos, R.M.L., Rogado, J., Moreno, A.F., Obispo, B., Chiriboga, D.S., Vaquero, T.S., Macho, J.T., Motos, A.A., Camarero, C.C., Diaz, A.T., Velasco, E.R., Sarasqueta, J.C & Rivas, N.M. (2021). Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* volume 51, pages 40–46

Gouveia, C. C & Campos, L. Coronavirus Disease 2019. (2020). Clinical Review. *Acta Med Port*, v. 33, n. 7-8, July.-August. 2020 p. 505-511. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.13957>”

Gum, P.A., Marchant, K.K., Welsh, P.A., White, J & Topol, E.J. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 19;41(6):961-5. doi: 10.1016/s0735-1097(02)03014-0.

Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Lorant, I.L., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Jehl, R.C., Schenck, M., Gandet, F.F., Kremer, S.F., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Cano, E.A., Sattler, L., Mertes, P.M & Ferhat Meziani (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2

infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 46(6):1089-1098.doi: 10.1007/s00134-020-06062-x. Epub 2020 May

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, Li., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wan, J & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 January 24.

Ionescu, F., Jaiyesimi, I., Petrescu, I., Lawler, P.R., Castillo, E., Maldonado, Y.M., Imam, Z., Narasimhan, M., Abbas, A.E., Konde, A & Nair, G.B. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *Eur J Haematol.* 2021 Feb;106(2):165-174. doi: 10.1111/ejh.13533. Epub 2020 Nov 4.

Itkonen, M.K., Tornio, A., Reiniluoto, O.L., Neuvonen, M., Neuvonen, P.J., Niemi, M & Backman, J.T. (2019). Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther.* 105(1):219-28.

Joly, B.S., Siguret, V & Veyradier, A. (2020). Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *IntensiveCareMed*

Kam, P.C., Kaur, N & Thong, C.L. (2005). Direct thrombin inhibitors: pharmacology and clinical relevance. *Anaesthesia*;60(6):565-74. [http:// dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04192.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04192.x). PMID:15918828.

Khavidaki, S.D & Khalili, H. (2020). Considerations for Statin Therapy in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020 May;40(5):484-486. doi: 10.1002/phar.2397. Epub 2020 May 4.

Klok, F.A.,Kruip, M.J.H.A., Meer, N.J.M.V.D., Arbous, M.S., Gommers, D.A.M.P.J., Kant, K.M., Kaptein, F.H.J., Paassen, J.V., Stals, M.A.M., Huisman, M.V & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 July;191:145-147.doi: 10.1016/j.thromres.

Lee, C.J & Ansell, J.E. (2011) Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.*72(4):581-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x>. PMID:21241354.

Li, T., Lu, H & Zhang, W. (2020). Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.*;9(1):687-690. doi: 10.1080/22221751.2020.1741327

Li, W., Xu, Z., Xiang, H., Zhang, C., Guo, Y & Xiong, J. Risk factors for systemic and venous thromboembolism, mortality and bleeding risks in 1125 patients with COVID-19: relationship with anticoagulation status. *Aging (Albany NY).* 2021 Mar 26;13(7):9225-9242.doi: 10.18632/aging.202769. Epub 2021 Mar 26.

Litin, S.C., Heit, J.A & Mees, K.A. (1998) Use of low-molecular-weight heparin in the treatment of venous thromboembolic disease: answers to frequently asked questions. *The Thrombophilia Center Investigators.* *Mayo Clin Proc* 1998 June;73(6):545-50; teste 551.doi: 10.4065/73.6.545

Longhitano, Y., Racca, F., Zanza, C., Muncinelli, M., Guagliano, A., Peretti, E., Minerba, A.C., Mari, M., Boverio, R., Salio, M., Chichino, G., Franceschi, F., Piccioni, A., Abenavoli, L., Salvini, M & Artico, M.. (2020). Venous Thrombo-Embolism in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients Treated with Three Different Anticoagulation Protocols: Prospective Observational Study. *Biology* 9, 310; doi:10.3390/biology9100310.

Madjid, M., Naeini, P.S., Solomon, S.D & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.

Manne, B.K., Denorme, F., Middleton, E.A., Portier, I., Rowley, J.W., Stuben, C., Petrey, A.C., Tolley, N.D., Guo, L., Cody, M., Weyrich, A.S., Yost, C.C., Rondina, M.T & Campbell, R.A. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020 September 10;136(11):1317-1329. doi: 10.1182/blood.2020007214.

- Marsousi, N., Daali, Y., Fontana, P., Reny, J.L., Sirot, V.A., Calmy, A., Rudaz, S., Desmeules, J.A. & Samer, C.F. (2018). Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet.* October;57(10):1347-1354. doi: 10.1007/s40262-018-0637-6.
- Middeldorp, S., Coppens, M., Haaps, T.F.V., Foppen, M., Vlaar, A.P., Muller, M.C.A., Bouman, C.C.S., Beenen, L.F.M., Kootte, R.S., Heijmans, J., Smits, L.P., Bonta, P.I. & Es, N.V. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* (8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888. Epub 2020 Jul 27.
- Ministerio da Saude (2021). Enoxaparina para o tratamento de pacientes com COVID-19 Março:(2021) Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES [www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-enoxaparina-covid-19.pdf](http://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-enoxaparina-covid-19.pdf)
- Moghadasian, M.H. (1999). Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Ciência da Vida.* 1999;65(13):1329-37. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00199-x.
- Morales, A.J.R., Ospina, J.A.C., Ocampo, E.G., Peña, R.V., Rivera, Y.H., Antezana, J.P.E., Arnez, L.E.A., Aldana, D.J.B., Paredes, C.F., Martínez, A.F.H., Mondolfi, A.P., Grisales, G.J.L., Vallejo, E.R., Suárez, J.A., Zambrano, L.I., Gómez, W.E.V., Ramon, G.J.B., Rabaan, A.A., Harapan, H., Dhama, K., Nishiura, H., Kataoka, H., Ahmad, T & Sah, R. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. (2020) Características clínicas, laboratoriais e de imagem do COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. *Travel Med Infect Dis.* (no prelo). doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
- Nugent, M.A. (2000). Heparin sequencing brings structure to the function of complex oligosaccharides. *Proc Natl Acad Sci U S A.*;97(19):10301–3
- Nutescu, E.A., Burnet, A., Fanikos, J., Spiler, S & Wittkowsky, A. (2016). Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:15–31 DOI 10.1007/s11239-015.
- Oliveira, D.C., Silva, R.F., Silva, D.J & Lima, V.C. (2010). Resistência à aspirina: realidade ou ficção?. *Atualização Clínica • Arq. Bras. Cardiol.* 95 (3) • September 2010 • <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010001300024>.
- OPAS (2020). <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
- Organização Mundial da Saúde (OMS) (2020). Manejo clínico de infecção respiratória aguda grave quando há suspeita de infecção por novo coronavírus (2019-nCoV). Orientação provisória 28 de janeiro de 2020. Disponível em:<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews* 2021;10:89
- Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q & Tu, L.(2020). Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*;115(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
- Pancani, R.; Villari, L.; Foci, V.; Parri, G.; Barsotti, F.; Patrucco, F.; Malerba, M.; Vincenti, R.; Carrozzi, L & Celi, A. (2021). Lower limb deep vein thrombosis in COVID-19 patients admitted to intermediate care respiratory units. *Trombose Research.* Full Length Article. Volume 197, P44-47, JANUARY 01.
- Pereira, A.F., Terra, A.K.A., Oliveira, C.H.S., Terra, M.C., Oliveira, C.M., Carvalho, L.P., Oliveira, S.C., Rotondo, K.O.L., Botelho, L.M., Oliveira, C.S., Camilo, F.F., Delmoro, A.C.L & Salles, B.C.C. (2021). Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e171101119409-e171101119409.

- Pesavento, R., Ceccato, D., Paschetto, G., Monticelli, J., Leone, L., Frigo, A., Gorgi, D., Postal, A., Marchese, G.M., Cipriani, A., Saller, A., Sarais, C., Criveller, P., Gemelli, M., Capone, F., Fioretto, P., Pagano, C., Rossato, M., Avogaro, A., Simioni, P., Prandoni, P & Vettor, R. The hazard of (sub)therapeutic doses of anticoagulants in non-critically ill patients with Covid-19: The Padua province experience. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct; 18(10): 2629–2635. Published online 2020 Aug 24. doi: [10.1111/jth.15022](https://doi.org/10.1111/jth.15022)
- Pimenta, R.E.F., Yoshida, W.B., Rollo, H.A., Sobreira, M.L., Bertanha, M., Mariúba, J.V.O., Jaldin, R. G & Camargo, P.A.B. Heparin induced thrombocytopenia in a patient with acute arterial occlusion. *J Vasc Bras.* 2016 Abr.-Jun.; 15(2):138-141. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.004215>
- Protocolo de Anticoagulação Ambulatorial (2020) [https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/protocolo\\_anticoagulacao\\_ambulatorial.pdf](https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/protocolo_anticoagulacao_ambulatorial.pdf)
- REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher, E. C., Bradbury, C. A., McVerry, B. J., Lawler, P. R., Berger, J. S., Gong, M. N., Carrier, M., Reynolds, H. R., Kumar, A., Turgeon, A. F., Kornblith, L. Z., Kahn, S. R., Marshall, J. C., Kim, K. S., Houston, B. L., Derde, L., Cushman, M., ... Zarychanski, R. (2021). Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 385(9), 777–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
- Rossi, F. (2020). Venous thromboembolism in COVID-19 patients. Review Article. *J. Vasc. Bras.* 19 • 2020 • <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200107>
- Sahai, A., Bhandari, R., Godwin, M., McIntyre, T., Chung, M.K., Iskandar, J.P., Kamran, H., Hariri, E., Aggarwal, A., Burton, R., Kalra, A., Bartolomeu, J.R., McCrae, K.R., Elbadawi, A., Bena, J., Svensson, L.G., Kapadia, S & Cameron, S.J. Effect of aspirin on short-term outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Vasc Med.* 2021 Dec;26(6):626-632. doi: 10.1177/1358863X211012754. Epub 2021 May 19.
- Singh, A.K., Gillies, C.L., Singh, R., Singh, A., Chudasama, Y., Coles, B., Seidu, S., Zaccardi, F., Davies, M.J & Khunti, K. (2020). Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 22, n. 10, p. 1915-1924.
- Smythe, M.A., Priziola, J., Dobesh, P.P., Wirth, D., Cuker, A & Wittkowsky, A.K.(2016). Diretrizes para o manejo prático dos anticoagulantes heparínicos no tratamento do tromboembolismo venoso. *J Trombólise Trombólise.*2016;41(1):165-186.
- Soeiro, A.M., Leal, T.C.A.T., Pereira, M.P., Lima, E.G., Figueiredo, A.C.B.S., Petriz, J.L.F., Precoma, D.B & Serrano, C.V. Jr. (2020). Position Statement on the Use of Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients Infected with the New Coronavirus (COVID-19) – 2020. *Arq Bras Cardiol.*115(2):292-301.
- Souza, V.I., Scodro, R.B.L., Siqueira, V.L.D., Cardoso, R.F & Caleffi-Ferracioli, K.R. (2021). Comorbidades e óbitos por covid-19 no brasil. *Uningá Journal*, v. 58, eUJ4054, 2021doi.org/10.46311/2318-0579.58.eUJ4054
- Spiezia, L., Boscolo, A., Poletto, F., Cerruti, L., Tiberio, I., Campello, E., Navalesi, P & Simioni, P (2020). COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb. Haemost.*120: 998-1000.
- Tang, N., Bai, H., Chen, X, Gong, J., Li, D & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 18(5): 1094-9.doi: 10.1111/jth.1481
- Tang, N., Li, D., Wang, X & Sun, Z. (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768>. PMID:32073213.

- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.*18(5):1023-6. doi: 10.1111/jth.14810.
- Ulhaq, Z.Z & Soraya, G.V. (2020). Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):382-3. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002). PMID:32259560.
- Wannmacher, L. (2007). Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações. *Uso Racional de Medicamentos. Temas selecionados. Organização Panamericana da Saúde. Brasília;* 4(2).
- Weitz, J.I. (1997). Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med.*;337(10):688–99.
- Zeng, J., Huang, J & Pan, L (2020). How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Terapia Intensiva Med.*
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., Chen, H.D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shen, X.R., Wang, X., Zheng, X.S., Zhao, K., Chen, Q.J., Deng, F., Liu, L.L., Yan, B., Zhan, F.X., Wang, Y.Y., Xiao, G.F & Shi, Z.L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270-273.

# ANEXOS

TABELA 1- Dados demográficos do estudo

Nome do autor	Amostra (n)	Idade	Sexo	Internação (dias)	Comorbidades	Fator de risco p/ Evento Trombótico
Cardillo et al. 2021.	N = 100 pacientes	Idade < 40 anos: 9 (9%) Idade 40 - 60 anos: 51 (51%) Idade ≥ 60 anos: 53 (53%)	♀: 37 (37%) ♂: 63 (63%)	18 de fevereiro a 30 de abril de 2020 (73 dias)	Não relatada	Não relatado
Ionescu et al. 2021.	N=3.717 pacientes	idade média: 64,5 anos	♀: 1792 (51,5%) ♂: 1688 (48,5%)	13 de março de 2020 e 5 de maio de 2020 (24 dias)	hipertensão, hiperlipidemia, doença arterial coronariana, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca, ataque vascular cerebral / ataque isquêmico transitório, fibrilação atrial, doença renal crônica grau 3 ou superior, dependência de hemodiálise, história de malignidade, história de venosa tromboembolismo, estado de imunocomprometimento, doença do tecido conjuntivo, doença pulmonar crônica	Tabagismo
Friedrich et al. 2020.	N=3.717 pacientes	idade média: 60 ± 15 anos	♀: 10 (32%) ♂: 21 (68%)	6 de abril e 13 de maio (38 dias)	cardiovascular, pulmonar, diabetes, renal, obesidade, distúrbios de coagulação, neoplasia	Não relatado
Sahai et al. 2021.	N= 692 pacientes	Não informada	Sem aspirina ♀: N= 847 (51,3) ♂: N= 804 (48,7)  Com aspirina ♀: N= 113 (39,6) ♂: N= 172 (60,4)	13 de março a 13 de maio de 2020 (62 dias)	Instabilidade hemodinâmica; DPOC; Asma; Diabetes; Hipertensão; Doença arterial coronariana; Insuficiência cardíaca; Câncer; Histórico de transplante de tratamento imunossupressor; Esclerose múltipla; Doença do tecido conjuntivo; Doença	Tabagismo
					inflamatória intestinal; Doença imunossupressora	
Frohlich et al. 2021.	N= 6.637 pacientes	< 60 anos (31,8%) 60-69 anos (16,9%) 70-79 anos (20,9%) 80 e 89 anos (25,2%) ≥90 anos (5,3%)	♀: 3132 (47,2%) ♂: 3505 (52,8%)	1 de fevereiro de 2020 e 15 de abril de 2020 (75 dias)	hipertensão, insuficiência renal, diabetes, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e distúrbios circulatórios pulmonares	Idade e sexo feminino
Giannis et al. 2021.	N = 10.871 adultos com COVID-19 (118 pacientes diagnosticados com TEV sintomático)	18-59 anos: 63 60-75 anos: 39 75+ anos: 44	♀: 52 (35,6%) ♂: 94 (64,4%)	1 de março a 27 de abril de 2020 (58 dias)	hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, doença pulmonar crônica (asma e DPOC), doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença renal crônica / doença renal em estágio terminal, doença hepática crônica, câncer, doença arterial periférica / doença vascular periférica; doença cerebrovascular e história prévia de TEV	tabagismo
Wencheng et al. 2021.	N= 1125 pacientes	Idade média: 58,3 anos	♀: 564 (50,1%) ♂: 561 (49,9)	21 (DP 13) dias	Hipertensão, diabetes mellitus e doença arterial coronariana foram as comorbidades mais comuns nessa população	Idade: fator de risco independente para tromboembolismo, eventos hemorrágicos e morte, individualmente e em combinação  Em análises univariadas: hipertensão, FA / ritmo irregular, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, câncer, síndrome da apneia obstrutiva do sono e disfunção renal: associação a um risco aumentado de tromboembolismo. Já o tratamento antiviral e antitrombótico reduziu o risco.

						<p>Disfunção hepática: fator de risco independente para pacientes com tromboembolismo e eventos hemorrágicos. Mas anticoagulantes orais conseguiram reduzir o risco de morte.</p> <p>Análise multivariada: idade, ritmo da FA e aumento da FR: fatores de risco independentes para tromboembolismo sistêmico. Medicamentos antivirais reduziram o risco</p>
Pesavento et al. 2020.	N= 324 pacientes	Idade média: 71 anos	<p>Profilático Dose (N = 240):          ♀: 110 (54,8%)          ♂: 130 (54,2)</p> <p>(Sub) terapêutico Dose (N = 84):          ♀: 33 (39,3%)          ♂: 51 (60,7)</p>	26 de fevereiro e 6 de abril de 2020 (41 dias)	obesidade, câncer, insuficiência venosa, história pessoal ou familiar de TEV, trombofilia conhecida ou tratamento contínuo com drogas hormonais ou antipsicóticas	<p>Fatores de risco de sangramento:</p> <p>Profilático Dose (N = 240)          Taxa de filtração glomerular (e-GFR)          e-GFR ≥ 60 mL / min / 1,73 m2: 183 (76,3)</p> <p>e-GFR 30-59 mL / min / 1,73 m2: 44 (18,3)</p> <p>e-GFR &lt;30 mL / min / 1,73 m2: 13 (5,4)</p> <p>(Sub) terapêutico Dose (N = 84) Taxa de filtração glomerular (e-GFR)</p>

						<p>e-GFR ≥ 60 mL / min / 1,73 m2: 53 (63,1)</p> <p>e-GFR 30-59 mL / min / 1,73 m2: 53 (63,1)</p> <p>e-GFR &lt;30 mL / min / 1,73 m2: 7 (8,3)</p>
Escalard et al. 2020.	N = 10 pacientes	Pacientes com COVID-19: 59,5 anos Não COVID-19: 72 anos	<p>♀: 2(20%)          ♂: 8(80%)</p>	1º de março e 15 de abril de 2020 (46 dias)	Hipertensão, Diabetes melitus e Hipercolesterolemia	Tabagismo e fibrilação atrial
Longhitano et al. 2020.	N= 74 pacientes	idade média: 68,6 anos	<p>UTI          ♀: 3 (16,6%)          ♂: 15 (83,3%)</p> <p>Enfermaria geral (56 pacientes)          ♀: 27 (48,2%)          ♂: 29 (51,8%)</p>	18 e 30 de maio de 2020 (13 dias)	Fibrilação atrial, Insuficiência renal crônica, Obesidade, Diabetes mellitus, Doença cardiovascular, DPOC, Asma e Câncer.	<p>Fator de risco: Fatores de risco reconhecidos para TVP estão relacionados a um ou mais elementos da triade de Virchow: estase de fluxo, lesão do vaso e hipercoagulabilidade.</p> <p>Pacientes com TEV tiveram um tempo de internação prolongado, o que pode ser um importante fator de risco para TVP.</p>

Tabela 2: Dados referentes a terapia empregada na COVID-19

Referências	Tipo de estudo	Evento trombótico (1*)	Objetivo	COVID-19 medicação (2)	Medicação anticoagulante/antitrombótica	Resultados do tratamento das doenças tromboembólicas	Conclusão
Cardillo et al. 2021.	Estudo de coorte retrospectivo (n=100)	VTE	Avaliar os efeitos antitrombóticos e antiinflamatórios do fondaparinux e da enoxaparina em pacientes com COVID-19, de acordo com marcadores laboratoriais selecionados no estudo FONDEXOXAVID.	AB IB ES IM AINES ACF	<b>Enoxaparina:</b> (Enox) 40 mg ou 60 mg 1x dia (n=62) ♂: 40 (65%) ♀: 22 (35%)  <b>Fondaparinux:</b> (Fond) 2,5 mg 1x dia (n=38) ♂: 23 (61%) ♀: 15 (39%)	Não foram observadas diferenças significativas entre pacientes em profilaxia com enoxaparina ou fondaparinux, em relação às características clínicas.  Na análise dos marcadores Dímero D, fibrinogênio, PCR, LDH e IL-6, no dia da admissão e três semanas após essa data, foram observados os seguintes resultados: <b>Dímero D:</b> Ocorreu redução progressiva desse marcador em ambos os grupos (Enox, Fond). Entretanto, não foi verificada diferença estatística entre ambos em relação ao Dímero-D, embora o tratamento com Enox tenha sido mais efetivo nessa redução.  (Enox; Fond): (HL * mean difference -151 (-292.5 to 16.5) vs -42.75 (-210.75 to 133); Wilcoxon test p-value 0.015217 vs. 0.21036).	Em conclusão os efeitos anti-inflamatórios da fondaparinux e enoxaparina após 3 semanas de tratamento profilático foram semelhantes quando considerados os níveis de fibrinogênio e D-dímero, LDH e IL-6. Em relação à PCR o Fondaparinux apresentou-se mais efetivo. Além disso é importante ressaltar que não foram observadas diferenças estatísticas em relação às características clínicas.
						<b>Fibrinogênio:</b> Ao avaliar o fibrinogênio, não foi observada diferença estatística, ambas as drogas Enox e Fond não apresentaram efeito neste marcador. (Enox; Fond): HL mean difference 14.8 (-37.0 to 59.5); -16.5 (-67 to 38) Wilcoxon test p-value 0.28607; 0.28219  <b>Proteína C reativa (PCR):</b> Em relação a PCR foi observado que Enox (HL >0) não foi efetiva na redução deste marcador, mas o Fond (HL <0) conseguiu reduzi-lo. (Enox; Fond): HL mean difference 6 (0.5-13.8); -22.5 (-34.5 to 11); Wilcoxon test p-value (0.0063151; 0.00050563).  <b>Lactato desidrogenase (LDH):</b> Ambas as drogas foram efetivas na redução do LDH (Enox; Fond): HL mean difference -62 (-88.5 to 38) vs -55 (-140 to 4) Wilcoxon test p-value 0.0000002 vs 0.0128  <b>Interleucina-6 (IL-6):</b>	

						<p>Ambas as drogas foram efetivas em reduzir IL-6 (Enox; Fond): HL <i>mean difference</i> -9 (-11.0 to 6.5) -9 (-11.0 to 6.5) Wilcoxon test p-value 0.0000002 0.00007</p>	
Ionescu et al. 2021	Análise retrospectiva de coorte multicêntrica (n=3480)	TIA; TEV	Avaliar o impacto de uso de diferentes doses (terapêutica e profilática) de anticoagulante na sobrevida de pacientes com COVID-19	COR HQ AZ HQ+ AZ	<p><b>Dose terapêutica</b> tAC (n=998; 28,7%) (a) HNF (b) Enox s.c. 1 mg / kg, 2x dia ou 1,5 mg / kg, 1 x dia (c) infusão i.v. de argatroban (d) Fond s.c. 5-10 mg 1x dia (e) ACO prescritos antes e continuados durante a hospitalização</p> <p><b>Dose profilática:</b> pAC (n=2121; 60,9%) a) HNF 5.000 unidades 1x ou 2x/dia; injeção s.c. dia Enox em doses de 30-40 mg 1x dia; OU ou Fond s.c.2,5 mg 1x dia</p> <p>Não receberam anticoagulante (Não AC) (n=361; 10,4)</p>	<p>Após 25 dias de admissão, diferentes probabilidades de sobrevivência foram observadas ao comparar pacientes que receberam tAC com os que receberam apenas pAC em ambas populações (UTI e não UTI) <b>- UTI (56,3% vs 22,5%)</b> <b>- não UTI (78,5% vs 65,7%).</b> O uso de anticoagulante de forma profilática (pAC) foi associado a uma redução do risco de morte em <b>65%</b> <b>(HR 0.35 [95% CI 0.22-0.54])</b> e dosagem terapêutica (tAC) foi associada ao decréscimo de <b>86% do risco de morte (HR 0.14 [95% CI 0.05-0.23])</b></p> <p>Anticoagulantes: 90% dos pacientes 2/3: doses profiláticas 1/3: doses terapêuticas</p> <p>Eventos hemorrágicos em 147 pacientes 81 (81%) pacientes com doses tAC</p>	De acordo com este estudo de coorte, existe uma forte associação entre o tratamento com anticoagulante e redução da mortalidade. O maior impacto foi observado em pacientes que estavam em estado crítico. Porém, também foi notado um benefício em pacientes fora da UTI.

						<p>20 (5,5%) pacientes sem anticoagulante 46 (2,3%) pacientes com doses pAC</p> <p>A trombocitopenia grave: 34 (3,4%) no grupo tAC, 10 (2,8%) no grupo sem anticoagulante e 27 (1,3%) no grupo pAC (P &lt;00,1)</p>	
Friedrich et al. 2020	Estudo retrospectivo de centro único	EP, TVP	Investigar marcadores de coagulação e a incidência de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 recebendo anticoagulante	NI	<p>Terapia sem posologia Paciente da UTI com heparina (n= 5, 16%) LMWH: terapêutico e profilático (n= 2, 6%) ARG (n= 2, 6%) usado em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina Sem anticoagulação (n= 4, 13%)</p>	<p><b>Fibrinogênio:</b> Valor médio 6,4± SD 1,8g/l, com pico na terceira semana da doença e sem redução significativa ao longo do tempo.</p> <p><b>D-dímeros:</b> Valor médio de 5,1±4,4mg/l com pico de 6,8±5,3mg/l na quarta semana de doença, e uma diminuição subsequente. Em pacientes em UTI, o valor de dímero-d foi maior.</p> <p><b>Plaquetas:</b> 308±136g/l</p> <p><b>Tempo de protombina (PT/Quick):</b> 85±22% não apresentaram mudanças significativas ao longo do tempo.</p> <p>Eventos tromboembólicos foram diagnosticados em 4 (13%) dos pacientes e 5 (16%) dos pacientes morreram durante o período de observação.</p>	Observou-se alterações na coagulação em pacientes com COVID-19, com presença de hipercoagulabilidade, picos nas dosagens de marcadores da coagulação são observados na terceira e quarta semana, mesmo com o uso de antitrombótico. Esse aumento dos marcadores da coagulação pode indicar a necessidade de aumentar o tempo da tromboprotexia em pacientes criticamente enfermos ou com fatores de risco protrombóticos.

Sahai et al. 2021	Coorte, estudos retrospectivos realizados por meio de consulta a prontuários (n= 22.072)	AVC, IM, TEV	Determinar se o efeito antiplaquetário da aspirina pode reduzir o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19.	NI	Aspirina 81mg e pacientes tratados com AINES	Não houve diferença estatística em relação a mortalidade de pacientes tratados com aspirina ou não (13.3% vs 15.3%, p = 0.53) Não houve diferença estatística em pacientes tratados com aspirina ou não em relação a eventos como a IM (2.0% vs 0.81%) e TEV (4.0% vs 1.6%) Entretanto o uso de aspirina foi associado a incidência de derrame (3.6% vs 0.40%) Em acréscimo, em pacientes tratados com AINES ou não, a incidência de IM (0.68% vs 0.23%), TEV (2.0% vs 0.90%) e derrame (1.1% vs 0.45%) não foi significativa e a mortalidade não foi diferente em pacientes tratados com aspirina (OR 0.85, 95% CI: 0.51–1.41; p = 0.52) em relação aos tratados com outros AINES (OR 0.97, 95% CI: 0.58–1.62; p = 0.90)	Sugere-se que a aspirina em doses baixas não proteja contra eventos trombóticos ou mortes em pacientes diagnosticados com COVID-19. O uso de antiplaquetários tradicionais, não protege contra eventos trombóticos ou mortalidade na COVID-19 e pode causar danos.
							Quando se compara anticoagulação profilática na dose intermediária com a dose padrão, em pacientes diagnosticados com COVID-19 internados na UTI, não houve uma diferença significativa em relação ao desfecho primário de um composto de trombose venosa ou arterial.

							Diante destes resultados, este estudo não apoia o uso de forma empírica de anticoagulação profilática na dose intermediária em pacientes não selecionados com COVID-19 internados na UTI.
Frohlich et al. 2021	Estudo de coorte retrospectivo (n=6637)	IM, MIO, EP, TVP, EDP, AVC, Pacientes que necessitam de Hemofiltração	Investigar o impacto do uso concomitante a longo prazo de inibidores da ECA e anticoagulante oral, nos resultados clínicos em pacientes hospitalizados com COVID-19	IECA, ARB, MRA, CCB, BB, RI, estatinas e diuréticos diferentes de MRA), insulina e antidiabéticos não insulínicos, IMS.	VKA, ACOD, ANP Posologia: NI	O modelo multivariável demonstrou que terapia: ACOD associado com VKA (OR 0,57 (IC 95% 0,40–0,83, p = 0,003) ou ACOD (OR 0,71 (IC 95% 0,56–0,91, p = 0,007) foram terapias associadas à redução de evento trombótico.  O uso de ANP não foi associado à redução de eventos trombóticos (OR 1,10 (IC 95% 0,88–1,23, p = 0,66)	A terapia antitrombótica com VKA ou ACOD, exceto terapia com ANP, apresentaram melhores resultados. Há a necessidade de realizar estudos retrospectivos randomizados para confirmar esse resultado.
Giannis et al. 2021	Estudo de coorte retrospectivo, (n=10.871)	TEV, EP, TVP	identificar a incidência de TEV e mortalidade em pacientes com apresentação inicial de COVID-19	HD em 41,1% (n= 60/146), COR 22,6% (n= 3/146), Estatinas 21,2% (n = 31/146), AZ 19,2% (n= 8/146) Posologia= NI	Sem posologia antiplaquetários em 20,6% (n = 30/146), anticoagulantes em 20,6% (n = 30/146) com 14,4% na dose de tratamento e 6,2% na dose profilática.	TEV foi diagnosticado em 118 pacientes (1,09%), embolia pulmonar em 101 pacientes (0,93%), e TVP em 17 pacientes (0,16%). O uso de estatina e antiplaquetário foi associado a redução de VTE e mortalidade (p<0.01).	O estudo mostrou a incidência de eventos trombóticos em pacientes com COVID-19, no presente foi observado uma relação entre o uso de estatinas e antiplaquetários e redução TEV e mortalidade. Com base nestes resultados, existe a necessidade de estudar os possíveis benefícios dos antitrombóticos em pacientes com COVID-19 na

							pré-hospitalização, principalmente paciente que apresentam fatores de risco cardiovascular ou trombótico
Li et al. 2021	Estudo retrospectivo (n=1125)	TVP, EP, AVC, STGI, HIC	Investigar a prevalência de tromboembolismo sistêmico, tromboembolismo venoso, sangramento e mortalidade em relação aos fatores de risco subjacentes e também avaliar o impacto do uso de anticoagulação em pacientes hospitalizados com COVID-19	<p>Druga antiviral (n=788, 70%)</p> <p>ARB (n=703, 62,5%)</p> <p>RIBV (n=195, 17,3%)</p> <p>LOP/RIT (n=65, 5,8%)</p> <p>FOS. de CLO (n=43, 3,8%)</p> <p>GAN (n=29, 2,6%)</p> <p>REMD (n=1, 0,1%)</p> <p>GLICO (n=203, 18%)</p>	<p>ACO: (n= 87; 7,7%)</p> <p>ACONAK (n= 82; 7,3%)</p> <p>VFA: (n= 5; 0,4%)</p> <p>ACP: (n= 209; 18,6%)</p> <p>HBPM: (n= 111; 9,9%)</p> <p>HP: (n=103; 9,2%)</p> <p>ACO+ACP: (n= 47; 4,2%)</p> <p>Asp: (n= 77; 6,8%)</p> <p>Clo: (n=49; 4,4%)</p> <p>Outros: (n= 1; 0,1%)</p> <p>Asp+Clo: (n= 21)</p> <p>Hep+ HBPM: (n=5)</p>	<p>Os ACO (Odds ratio (OR) 0.32, 0.19-0.53) e parenterais (OR= 0.39, 0.22-0.70) estão associados com a redução do tromboembolismo (p&lt;0.001) em um intervalo de 21 dias, bem como a redução do risco de morte.</p> <p>O ACO apresentou efeito para ambos e reduziu o risco de tromboembolismo e sangramento e morte (OD 0.70, 0.51-0.95, p=0.02)</p>	Pacientes diagnosticados com COVID-19, possuem um alto risco para eventos tromboembólicos, hemorrágicos, associados a alta taxa de mortalidade. A terapia com anticoagulantes, em especial os parenterais, diminuiu consideravelmente o risco de desfechos que contenham tais eventos.
Pesavento et al. 2020	Análise retrospectiva, (n= 324 pacientes)	TEV	Avaliar a incidência de complicações hemorrágicas relevantes em associação com a	<p>Dose profilática (n = 240)</p> <p>LOP/RIT: (n= 42; 17,5%)</p> <p>HQ: (n= 180; 75,0)</p>	<p>Doses de anticoagulante usado</p> <p><u>Profilático Dose (n= 240)</u></p> <p>UFH 5000 U (n=1; 0,4%)</p> <p>LMWH 40 mg OD (n= 193; 80,8%)</p>	Complicações hemorrágicas importantes entre pacientes que faziam uso de (sub) doses terapêuticas excedeu em grande	Quanto aos eventos trombóticos, a incidência de complicações hemorrágicas importantes ou relevantes durante a internação, foi
			estratégia antitrombótica	<p>(n= 180; 75,0)</p> <p>TZM: (n= 6; 2,5)</p> <p>REM: (n= 1; 0,4)</p> <p>AB: (n= 170; 70,8)</p> <p>ES: (n= 77; 32,1)</p> <p>IBP: 154 (64,2)</p> <p>Dose terapêutica (N = 84)</p> <p>LOP/RIT: (n= 21; 25,0)</p> <p>HQ: (n= 71; 84,5)</p> <p>TZM: (n= 14; 16,7)</p> <p>REM: (n= 2; 2,4)</p> <p>AB: (n= 57; 67,9)</p> <p>ES: (n=27; 32,1)</p> <p>IBP: (n= 68; 81,0)</p>	<p>LMWH 1 mg / kg BID BID (n=0)</p> <p>LMWH 0,5 mg / kg BID (n=)</p> <p>Fond 2,5mg (n= 45; 18,8%)</p> <p><u>(Sub) terapêutico Dose (N = 84)</u></p> <p>UFH 5000 U (n=0)</p> <p>LMWH 40 mg OD (n=78; 92,9%)</p> <p>LMWH 1 mg / kg BID BID (n=71)</p> <p>LMWH 0,5 mg / kg BID (n=)</p> <p>Fond 7,5 mg (n=6; 7,1%)</p> <p>terapia antiplaquetária usada</p> <p><u>Profilático Dose (n= 240)</u></p> <p>SAPT (n= 50; 20,8%)</p> <p>DAPT (n= 4; 1,7%)</p> <p><u>(Sub) terapêutico Dose (N = 84)</u></p> <p>SAPT (n= 17; 20,2%)</p> <p>DAPT (n= 1; 1,2%)</p>	número a pacientes tratados com doses preventivas.	consideravelmente maior em pacientes tratados com medicamento em dose terapêutico do que naqueles que receberam doses profiláticas de medicamentos antitrombóticos.
Escalard et al. 2020	Relato de experiência (n=10)	AVC	Descrever a experiência inicial no tratamento de pacientes com COVID-19 apresentando AVC isquêmico agudo devido à oclusão de grandes vasos durante as primeiras	NI	<p>Cinco pacientes (50%) foram tratados alteplase intravenosa, em um tempo médio de 175 minutos.</p> <p>Todos os 10 pacientes foram tratados com tromboectomia mecânica, todos os procedimentos foram iniciados dentro de 6 horas do início do AVC</p>	<p>Num total de 10 pacientes:</p> <p>4 pacientes com reoclusão da artéria proximal.</p> <p>9(90%) pacientes com recanalização bem sucedida</p> <p>6 (60%) pacientes vieram a óbito durante a internação</p>	Embora os resultados do estudo exijam confirmações adicionais, a abordagem farmacológica como o uso de antiplaquetário ou outra terapia antitrombótica deve ser investigada para levar em consideração

			6 semanas do surto de COVID-19		Tratamentos medicamentosos com antiplaquetário e terapia com <i>neutrophil extracellular traps targeting</i> foram utilizados, porém não descrito.	Embora 4 pacientes usaram anticoagulação, não foi possível evitar o surgimento de um AVC isquêmico agudo com oclusão de grandes vasos. A maioria dos pacientes (70%) apresentavam sintomas respiratórios leves ou ausentes, no momento do AVC. Sugerindo então, não haver correlação entre a gravidade dos sintomas respiratórios e o risco de AVC isquêmico agudo com oclusão de grandes vasos.	distúrbios inflamatórios e de coagulação associados ao COVID-19.  Sendo assim, este estudo não concorda com o fato da COVID-19 ter sido responsável por EIA com LVO, já que a maioria dos pacientes tinha algum fator de risco para AVC.
Longhitano et al. 2020	Estudo prospectivo e observacional (n=74)	TEV, EP	Avaliar o risco trombótico em pacientes com CoViD-19 apresentando pneumonia e insuficiência respiratória aguda e comparar as populações tratadas com três diferentes protocolos de profilaxia antitrombótica.	NI	<b>Terapia profilática padrão:</b> (n= 27; 34,5%) Enox: 80U/kg /dia: 22 pacientes  HP 5000UI: 4 pacientes  Fond 2,5 mg /dia: 1 paciente  <b>Profilaxia de dose mais alta (intermediária e terapêutica):</b> (n= 47; 63,5%)  <b>Dose intermediária:</b> 24 pacientes  Enox <200 e >80 U/kg /dia: 22 pacientes	Eventos hemorrágicos: 6 casos (2 casos na profilaxia antitrombótica padrão e 4 casos na dose antitrombótica aumentada). Na dose aumentada, foram observados 3 casos de choque hemorrágico e 3 casos de sangramento espontâneo significativo.  Mortalidade era 3 vezes maior em pacientes com aumento de dose no grupo de profilaxia de dosagem intermediária, do que em pacientes com profilaxia padrão.	Houveram complicações trombóticas em um alto número de pacientes que apresentaram insuficiência respiratória aguda secundária a infecção por COVID-19. E os piores resultados foram em terapias com doses altas. Sendo assim, outros estudos são importantes para discutir a melhor estratégia trombotrófica em pacientes com COVID-19
					HP >15000 e < 25000 U/kg /dia: 1 paciente Fond 5mg/24h: 1 paciente  <b>Dose terapêutica:</b> 23 pacientes Enox 100 U/kg: 7 pacientes HP 12500 U: 16 pacientes		

(\*1) (VTE): Tromboembolismo venoso; (TIA): Ataque isquêmico Transitório; (TEV): Tromboembolismo venoso; (EP): Embolia pulmonar; (TVP): Trombose venosa profunda; (AVC): Acidente vascular cerebral; (IAM): Infarto agudo do miocárdio; (TV): Trombose venosa; (ED): Edema pulmonar; (MIO): Miocardite; (STGI) Sangramento do Trato gastrointestinal, (HIC) Hemorragia intracraniana.

(\*2)(AB) Antibióticos; (IB) Imunobiológicos, (AV) Antivirais; (ES) Esteróides; (IM) Imunomodulador; (AINEs) Antiinflamatório não esteroidal; (ACF) Acetaminofeno; (COR) Corticóide; (HQ) Hidroxicloroquina ; (AZ)Azitromicina; (HQ+AZ) Hidroxicloroquina + azitromicina; (NI) não informado, (REM) Remdesivir; (FAV) Favipiravir; (LOP/RIT) Lopinavir/Ritonavir; (ATA/RIT) Atazanavir/Ritonavir; (d.i) dose intermediária; (d.p) dose padrão; (IECA) inibidores da enzima conversora da angiotensina; (ABR) bloqueador do receptor de angiotensina; (MRA) antagonista do receptor de mineralocorticóide; (CCB) bloqueadores dos canais de cálcio; (BB) bloqueadores beta; (IMS) Imunossuppressores; (ACONAK)

anticoagulante oral não antagonista de vitamina k; (Asp) Aspirina; (VFA) varfarina; (ACP) anticoagulante parenteral; (TZM) Tocilizumab; (IBP) inibidores da bomba de próton; (ARB) Arbidol; (RIBV) Ribavirina; (FOS. de CLO) Fosfato de; Cloroquina; (GAN) Ganciclovir; (REMD) Rendesivir; (GLICO) Glicocorticoides.

(\*3) Enox: Enoxaparina; Fond: Fondaparinux; (HNF) Heparina não fracionada intravenosa; s.c.: subcutânea; i.v. intravenoso; ACO (anticoagulantes orais diretos: apixabana, rivaroxabana, dabigatrana); UTI: Unidade de terapia intensiva, (LMWH): Heparina de baixo peso molecular; (IRAA) Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, (TZM) Tocilizumab; (d.i) dose intermediária; (d.p) dose padrão, (IRP - ADP P2Y12) inibidores do receptor de plaquetas, (AVK) antagonista da vitamina K, ANP (antiplaquetário), DOACs (anticoagulantes orais diretos); (UFH) heparina não fracionada; (Fond) Fondaparinux; OD: uma vez ao dia; BID: duas vezes ao dia; (SAPT) terapia antiplaquetária única; (DAPT) terapia antiplaquetária dupla

### Lista de verificação de preparação de envio

Como parte do processo de submissão, os autores devem verificar a conformidade de sua submissão com todos os itens a seguir, e as submissões podem ser devolvidas aos autores que não aderirem a essas diretrizes.

- O arquivo em Microsoft Word submetido à Revista **não possui** os nomes dos autores; A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outro periódico; O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos nas [Diretrizes](#) para Autores .
- Custo de publicação (APC) | Para autores brasileiros, a taxa de publicação é de R\$ 300,00 BRL (trezentos reais). Para outros autores, a taxa de publicação é de US\$ 100,00 (cem dólares americanos). A taxa de publicação é cobrada apenas para trabalhos aceitos. **Não há taxa de submissão** .

### Diretrizes do autor

#### 1) Estrutura do texto:

- Título nesta sequência: inglês, português e espanhol.
- Os autores do artigo (devem ser colocados nesta sequência: nome, ORCID, instituição, e-mail). NOTA: O número ORCID é individual para cada autor, sendo necessário para registro no DOI, e em caso de erro não é possível efetuar o registro no DOI).
- Resumo e Palavras-chave nesta sequência: Português, Inglês e Espanhol (o resumo deve conter o objetivo do artigo, metodologia, resultados e conclusão do estudo. Deve ter entre 150 e 250 palavras);
- Corpo do texto (deve conter as seções: 1. Introdução, em que há contexto, problema estudado e objetivo do artigo; 2. Metodologia utilizada no estudo, bem como autores que sustentam a metodologia; 3. Resultados (ou alternativamente, 3. Resultados e Discussão, renumerando os demais subitens), 4. Discussão e, 5. Considerações finais ou Conclusão);
- Referências: (Autores, o artigo deve ter no mínimo 20 referências tão atuais quanto possível. Tanto a citação no texto quanto o item de Referências, utilizar o estilo de formatação da APA - American Psychological Association. As referências devem ser completas e atualizadas. ordem alfabética crescente, pelo sobrenome do primeiro autor da referência, não devem ser numerados, devem ser colocados em tamanho 8 e espaçamento 1,0, separados entre si por um espaço em branco).

#### 2) Disposição:

- Formato Word (.doc);
- Escrito em espaço de 1,5 cm, usando fonte Times New Roman 10, em formato A4 e as margens do texto devem ser inferior, superior, direita e esquerda de 1,5 cm;
- Os recuos são feitos na régua do editor de texto (não pela tecla TAB);
- Os artigos científicos devem ter mais de 5 páginas.

### 3) Figuras:

A utilização de imagens, tabelas e ilustrações deve seguir o bom senso e, preferencialmente, a ética e axiologia da comunidade científica que discute os temas do manuscrito. Nota: o tamanho máximo do arquivo a ser enviado é de 10 MB (10 mega).

Figuras, tabelas, gráficos etc. (devem ter sua chamada no texto antes de serem inseridas. Após sua inserção, a fonte (de onde vem a figura ou tabela...) e um parágrafo de comentário para dizer o que o leitor deve observar é importante neste recurso. As figuras, tabelas e gráficos ... devem ser numerados em ordem crescente, os títulos das tabelas, figuras ou gráficos devem ser colocados na parte superior e as fontes na parte inferior.

### 4) Autoria:

O arquivo word enviado no momento da submissão NÃO deve conter os nomes dos autores.

Todos os autores precisam ser incluídos apenas no sistema da revista e na versão final do artigo (após análise dos revisores da revista). Os autores devem ser cadastrados apenas nos metadados e na versão final do artigo por ordem de importância e contribuição para a construção do texto. NOTA: Os autores escrevem os nomes dos autores na grafia correta e sem abreviaturas no início e no final do artigo e também no sistema da revista.

O artigo deve ter no máximo 10 autores. Para casos excepcionais, é necessária a consulta prévia à Equipe da Revista.

### 5) Comitê de Ética e Pesquisa:

Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

### 6) Vídeos tutoriais:

- Cadastro de novo usuário: <https://youtu.be/udVFytOmZ3M>
- Passo a passo da submissão do artigo no sistema da revista: <https://youtu.be/OKGdHs7b2Tc>

### 7) Exemplo de referências APA:

- Artigo de jornal:

Gohn, MG & Hom, CS (2008). Abordagens teóricas ao estudo dos movimentos sociais na América Latina. *Caderno CRH*, 21 (54), 439-455.

- Livro:

Ganga, GM D.; Soma, TS & Hoh, GD (2012). *Trabalho de conclusão de curso (TCC) em engenharia de produção*. Atlas.

- Página da Internet:

Amoroso, D. (2016). *O que é Web 2.0?* <http://www.tecmundo.com.br/web/183-o-que-e-web-2-0->

8) A revista publica artigos originais e inéditos que não sejam postulados simultaneamente em outras revistas ou órgãos editoriais.

9) Dúvidas: Qualquer dúvida envie um email para [rsd.articles@gmail.com](mailto:rsd.articles@gmail.com) ou [dorlivete.rsd@gmail.com](mailto:dorlivete.rsd@gmail.com) ou WhatsApp (55-11-98679-6000)

### **Aviso de direitos autorais**

Os autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos:

- 1) Os autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação com o trabalho simultaneamente licenciado sob uma Licença Creative Commons Attribution que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria do trabalho e publicação inicial nesta revista.
- 2) Os autores podem entrar em acordos contratuais adicionais separados para a distribuição não exclusiva da versão publicada do trabalho da revista (por exemplo, postá-lo em um repositório institucional ou publicá-lo em um livro), com reconhecimento de sua publicação nesta revista.
- 3) Autores são permitidos e incentivados a postar seus trabalhos online (por exemplo, em repositórios institucionais ou em seu site) antes e durante o processo de submissão, pois isso pode levar a trocas produtivas, bem como a maior e mais antecipada citação de trabalhos publicados.

### **Declaração de privacidade**

Os nomes e endereços informados a este jornal são de seu uso exclusivo e não serão repassados a terceiros.

Base de Dados e Indexadores: [Base](#) , [Diadorim](#) , [Sumarios.org](#) , [DOI Crossref](#) , [Dialnet](#) , [Scholar Google](#) , [Redib](#) , [Latindex](#)

**Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento - ISSN 2525-3409**



Este trabalho está licenciado com uma Licença [Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](#) .

Editores do CDRR. Avenida Sulim Abramovitch, 100 - Centro, Vargem Grande Paulista - SP, 06730-000  
E-mail: [rsd.articles@gmail.com](mailto:rsd.articles@gmail.com) | WhatsApp +55 11 98679-6000

